

681

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'Etat)

par

Jacques BAMBERGER

né à Lille le 12 Janvier 1921

Ancien Externe en 1er

Ancien Interne des Hopitaux de la
Région de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

1956

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
STEATOSE HEPATIQUE CONSECUTIVE A
L'ABLATION COMPLETE DU PANCREAS
CHEZ LE CHIEN.

Président : Monsieur le Professeur R. BOULIN

Editions A.G.E.M.P.

Nom du Candidat : BAMBERGER

Prénom : Jacques

Date de soutenance :

N°

1

BAMBERGER, Jacques
Contribution à l'étude de la steatose hépatique consécutive à l'ablation complète du pancréas chez le chien.
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

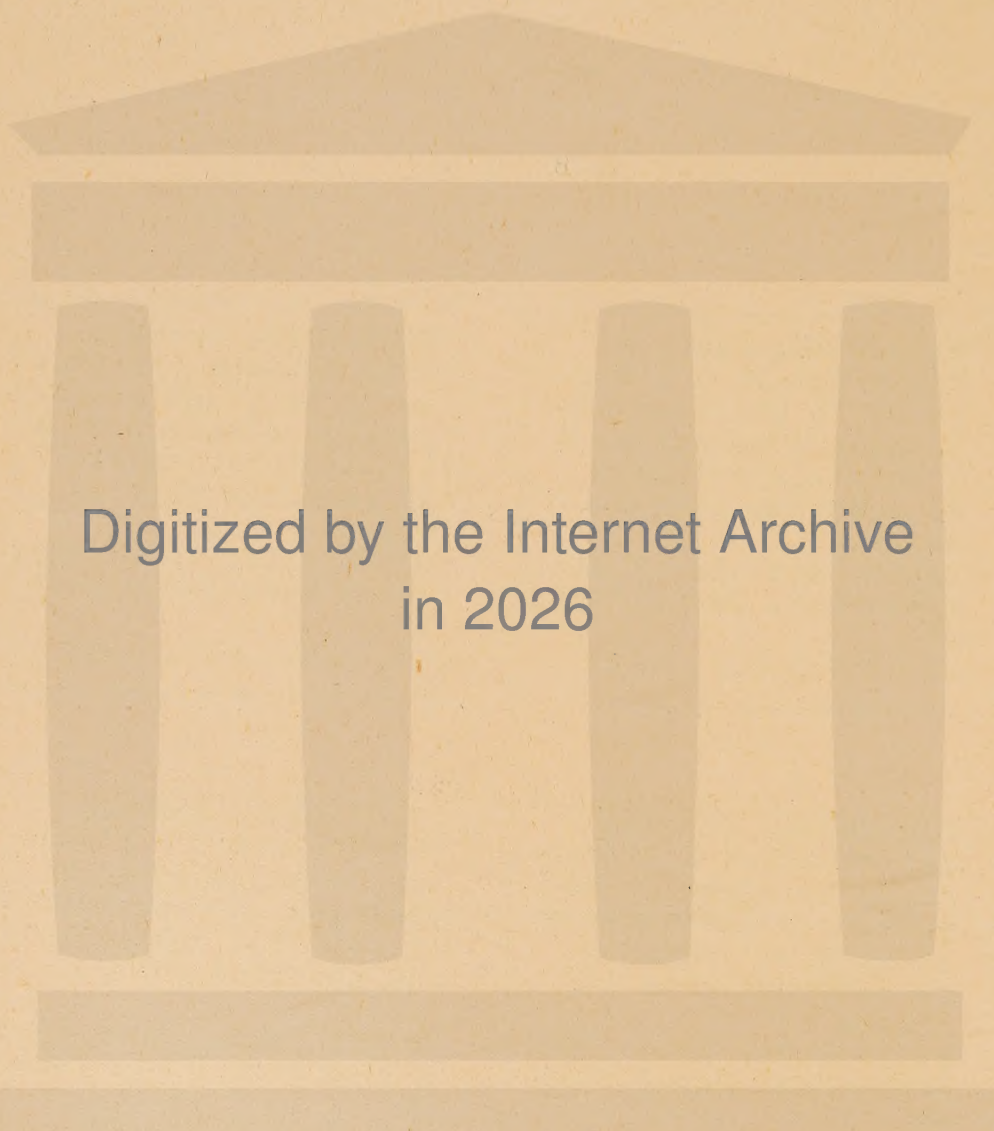
BAMBERGER, Jacques
Contribution à l'étude de la steatose hépatique consécutive à l'ablation complète du pancréas chez le chien.
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

BAMBERGER, Jacques
Contribution à l'étude de la steatose hépatique consécutive à l'ablation complète du pancréas chez le chien.
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

BAMBERGER, Jacques
Contribution à l'étude de la steatose hépatique consécutive à l'ablation complète du pancréas chez le chien.
PARIS Dact. In 4° 39p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552424_0042

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'Etat)

par

Jacques BAMBERGER

né à Lille le 12 Janvier 1921

Ancien Externe en 1er

Ancien Interne des Hopitaux de la
Région de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
STEATOSE HEPATIQUE CONSECUTIVE A
L'ABLATION COMPLETE DU PANCREAS
CHEZ LE CHIEN.

Président : Monsieur le Professeur R. BOULIN



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DE BET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)	
Bactériologie	N...	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie Médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)	
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	{ Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière	N...
	{ Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVAILLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu	N...
	{ Bichat	N...
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Baudelocque	N...
	{ Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER	

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIDDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	BERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DISGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) pr.s.ch., BUSSEY (F.), GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch., GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	LESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAICHE (P.) CONTE (M.), DONART (A.), LABOTTE (M.), LAROCHE (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PIERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAU (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEVAL (J.), pr.s. ch. LEVY (Melb J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	N...
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (Ime A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	ABELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREIFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), MAYER (H.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOLCHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A mon Maître le Professeur R. BOULIN

Professeur de Clinique médico-sociale
du diabète sucré et des maladies de la nutrition,
Officier de la Légion d'Honneur,

Il a bien voulu me faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Par ses qualités d'homme et de clinicien, il
a suscité mon admiration.

Qu'il soit assuré de mon profond et respectueux
attachement.

A Monsieur le Professeur SANTENOISE

Commandeur de la Légion d'Honneur

Je le remercie de m'avoir autorisé à
utiliser les résultats de ses travaux
et le fruit de son expérience.
Ses conseils m'ont toujours été précieux.
Qu'il accepte l'expression de ma très
grande reconnaissance.

A mes maitres des Hopitaux.

INTRODUCTION

L'infiltration graisseuse du foie secondaire à la pancréa-
tectomy chez le chien avait déjà été notée dès 1899 par Von
MERING et MINKOWSKI. Avant la découverte de l'insuline, déjà
LOMBROSO avait pensé que le pancréas intervenait par une sé-
crétion interne sur l'absorption intestinale des lipides.
Ultérieurement la découverte de l'insuline montra qu'il exis-
tait deux types d'infiltration graisseuse du foie chez le
chien dépancréaté. L'une précoce due au déficit d'insuline,
l'autre tardive, apparaissant chez l'animal traité par l'in-
suline. Cette stéatose tardive entraîna de multiples recher-
ches. Son étude permit d'aboutir à la découverte des substan-
ces lipotropes par BEST. Celles-ci cependant, si elles empê-
chent la stéatose hépatique du chien dépancréaté, n'expliquent
pas l'efficacité du pancréas cru sur l'infiltration graisseuse.
CHAIKOFF et son école attribuent à l'absence de sécrétion pan-
créatique externe la survenue de cette stéatose. DRAGSTEDT,
D. SANTENOISE, au contraire, pensent qu'une sécrétion interne
pancréatique non insulinienne intervient dans la régulation
du métabolisme des lipides.

A la suite d'une longue série de recherches entreprises dès 1922, D. SANTENOISE est parvenu, en effet, à isoler une nouvelle hormone pancréatique, la vagotonine. Celle-ci agit sur les centres pneumogastriques en augmentant leur activité réflexe. Elle empêche également l'apparition, ou entraîne la guérison de la surcharge graisseuse tardive du foie, secondaire à la pancréatectomie.

Nous envisagerons dans le présent travail :

- 1) La démonstration de l'existence d'une hormone pancréatique régulatrice du parasymphatique : la vagotonine.
- 2) L'action de la vagotonine sur l'infiltration graisseuse tardive du foie chez le chien dépancraté.

DEMONSTRATION DE L'EXISTENCE D'UNE HORMONE PANCREATIQUE
REGULATRICE DU PARASYMPATHIQUE

I- PRESOLUTIONS DE L'EXISTENCE D'UNE HORMONE PANCREATIQUE
REGULATRICE DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

C'est à O. LOEWY, en 1908, que revient le mérite d'avoir, le premier, émis l'hypothèse que le pancréas, par sa fonction interne intervient dans la régulation de l'activité du système nerveux végétatif. Ayant constaté que l'adrénaline en instillation locale entraîne au cours de la maladie de Basedow et des insuffisances pancréatiques une mydriase très importante, il vérifia le rôle du pancréas sur la mydriase adrénalinique. Il aboutit aux constatations parallèles à celles de LEWANDOWSKY (1898). Celui-ci avait montré qu'après ablation du ganglion sympathique supérieur, l'adrénaline entraîne une mydriase qui, chez l'animal intact, n'était pas observée. De même chez l'animal dépancréaté, O. LOEWY constate que l'instillation de quelques gouttes d'adrénaline en solution à 1 pour 1000 entraîne une mydriase importante qu'il était impossible d'obtenir même avec des doses beaucoup plus considérables d'adrénaline chez le même animal avant la pancréatectomie. Il admet qu'une des fonctions de la sécrétion interne du pancréas consiste à diminuer l'excitabilité des éléments nerveux du sympathique, au moins pour certaines sortes d'excitations.

Cependant, ultérieurement, en 1914, avec ROSENBERG, O. LOEWY admet que cette mydriase adrénalinique s'observe au cours des hyperglycémies, quelqu'en soit leur origine.

EPINGER, FALTA, RUDINGER, en 1908, tenant compte des premiers travaux de O. LOEWY et des expériences de ZUELZER qui en 1906 avait montré que, chez le lapin, la glycosurie produite par l'injection d'adrénaline, ne s'observait pas, si l'adrénaline et les extraits pancréatiques étaient injectés simultanément ou à quelques minutes d'intervalle, soulevaient également l'hypothèse que la sécrétion interne du pancréas agissait sur le tonus du système parasympathique.

GAUTRELET vers la même époque montre que le pancréas est riche en choline. Il pense que cette glande doit avoir un rôle antagoniste de celui des organes chromaffines : choline ou extraits pancréatiques provoquent une chute immédiate de la pression artérielle, et chez le lapin lorsque l'une ou l'autre sont injectées en même temps que l'adrénaline, elles empêchent la

survenue de la glycosurie adrénalinique. Si l'extrait pancréatique est débarrassé de sa choline, son injection n'entraîne aucune hypotension artérielle. GUILLAUME, en 1921, suggère également que le pancréas est sans doute pour le parasymphathique la glande annexe de ce système nerveux.

Dès la découverte de l'insuline, l'étude de ses effets pharmacodynamiques semblait montrer qu'en plus de son rôle dans le métabolisme glucidique, elle avait une certaine action sur le système cardio-vasculaire et sur le système neuro-végétatif.

Tandis que les uns constatent que l'insuline a une action hypotensive (P.KLEMPERER, R.STRISOWER, D.J.ADWARDS, I.PAGE, B.K.BROWN), d'autres lui déniaient toute action propre (J.E. DE JOUGH, E.WOLFF).

Bien plus, à partir de certains extraits pancréatiques insuliniens puis du pancréas, P.GLEY, N.KISTHIONIOS, isolent l'angioxyl, tandis que E.FREY, H.KRAUT, F.SCHULTZ en Allemagne individualisent la Kallicréine.

Ces deux substances ne sont pas hypoglycémiantes, et par voie intra-veineuse entraînent une hypotension artérielle immédiate. Elles n'ont aucune action sur le tonus parasymphathique chez l'animal dépancréaté.

Si les auteurs allemands pensent que la kallicréine est une substance hormonale, pour GLEY et KISTHIONIOS, l'angioxyl serait "un produit du métabolisme cellulaire que les réactifs employés dans la préparation des extraits pancréatiques séparent de ces complexes ou un produit qui se formerait au cours même de ces préparations".

Aucune preuve expérimentale formelle ne permet d'attribuer à ces substances la qualité d'hormone.

De même l'action neuro-végétative des extraits pancréatiques ne peut être attribuée à l'insuline qui à l'état de pureté chimique n'entraîne pas les effets constatés avec les extraits pancréatiques.

J.TINEL et D.SANTENOISE, en 1921, observent un parallélisme étroit entre la tolérance au glucose et l'état fonctionnel Neuro-végétatif.

Les grands vagotoniques, dont le réflexe oculo-cardiaque entraîne un ralentissement du pouls de 20 pulsations par minute, ne présentent une glycosurie que pour une absorption de 140 à 150 g de glucose. Chez les sujets hypervagotoniques, dont le rythme cardiaque passe par exemple de 90 à 30, il faut donner des doses de 200 à 250 g de glucose pour voir apparaître la glycosurie.

Inversement, les sujets à réflexe oculo-cardiaque nul ou inversé, présentent une glycosurie prolongée à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose. Il existe donc un parallélisme entre l'excitabilité du système nerveux parasympathique et l'apparition de glycosurie alimentaire. Chez un même individu, les variations de la tolérance au glucose sont parallèles aux variations du tonus vago-sympathique. Pendant toute la phase d'hypervagotonie qui précède et accompagne les périodes paroxystiques, chez les anxieux, les maniaques et les épileptiques, on voit s'élever jusqu'à 171, 200 et même 250 g le seuil de la glycosurie, qui même à ces doses est souvent légère et passagère. Au contraire, pendant les phases d'hypovagotonie, qui caractérisent en général les périodes intercalaires, on voit apparaître, chez ces mêmes sujets avec les doses de 100, 125 et même 150 grammes, une glycosurie abondante.

Il existe donc un parallélisme frappant entre l'état fonctionnel du système nerveux végétatif et la tolérance aux hydrates de carbone.

Ainsi se posa le problème du contrôle par le pancréas, du tonus et de l'excitabilité du système nerveux parasympathique. Les travaux de L.GARRELON, J.TINEL, D.SANTENOISE confirmèrent cette hypothèse.

Les extraits pancréatiques hydro-alcooliques contenant de l'insuline qu'ils utilisèrent alors, entraînaient à la dose de 1 à 5 unités par kg d'animal une augmentation considérable du tonus et de l'excitabilité réflexe vagale. Chez le chien et le lapin, l'administration de divers extraits insuliniens était suivie, soit immédiatement, soit avec un certain décalage, d'un ralentissement souvent notable du rythme cardiaque, d'une chute de pression modérée, généralement tardive et progressive, d'apparition ou d'exagération de l'arythmie cardiaque respiratoire, d'une augmentation de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

Si Mac LEOD et STAUB confirment cette action de l'insuline sur le système nerveux parasympathique, d'autres (E.K.FREY, L.B.WINTER, W.SMITH, M.LABBE; D.MASELLI) ne la retrouvent pas.

D.SANTENOISE cependant avait déjà montré, dès ses premiers travaux, que cette augmentation du tonus et de l'excitabilité réflexe vagale n'était pas liée à l'hypoglycémie. L'administration de glucose afin d'obtenir une glycémie normale n'empêchait pas l'extrait insulinién de provoquer ces modifications neuro-végétatives.

Bien plus avec des insulines chimiquement de plus en plus purifiées, D.SANTENOISE ne retrouve plus les modifications du tonus parasympathique qu'il avait observées antérieurement.

Le mode d'action différent sur le système neuro-végétatif des extraits insuliniens utilisés en premier et de l'insuline purifiée posait le problème d'une substance pancréatique non insulinienne exerçant un contrôle sur l'activité du parasympathique. D.SANTENOÏSE démontra alors que le pancréas sécrète une hormone spécifique, la vagotonine, régulatrice du tonus du système parasympathique.

II - DEMONSTRATION PHYSIOLOGIQUES DE L'EXISTENCE D'UNE HORMONE PANCREATIQUE REGULATRICE DU PARASYMPATHIQUE

D.SANTENOISE utilisa pour ses recherches des critères physiologiques simples permettant la multiplication des investigations. L'étude de l'excitabilité vagale permettait de suivre avec précision les effets de la sécrétion interne du pancréas sur le système nerveux végétatif.

Les renseignements fournis par l'étude du réflexe oculo-cardiaque pouvaient être confrontés avec les données des réponses cardio-modératrices de l'excitation électrique du nerf de Hering, du nerf laryngé supérieur. L'analyse électrophysiologique par les méthodes de L.LAPICQUE apportèrent de nouvelles précisions. Enfin, l'isolement de cette hormone, la vagotonine, l'étude de ses effets confirmèrent les résultats précédents.

ETUDE DU REFLEXE OCULO-CARDIAQUE

Le réflexe oculo-cardiaque connu depuis les travaux de A. ASCHNER et G.DAGNINI (1908) donne de précieux renseignements sur l'excitabilité réflexe vagale à condition de prendre certaines précautions techniques :

- animaux en bon état de santé et de nutrition,
- anesthésie limite continue,
- éviter les anesthésiques qui exercent une action propre sur le système nerveux végétatif,
- maintenir l'animal à sa température normale.

a) La pancréatectomie totale chez le chien est suivie d'une diminution souvent très importante des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires. Chez les animaux à tonus parasympathique très marqué, avant la pancréatectomie, celle-ci n'est suivie qu'avec un certain retard d'une diminution intense du tonus et de l'excitabilité vagale. Chez les animaux à tonus parasympathique peu net, la diminution de celui-ci suit immédiatement la pancréatectomie.

L'ablation totale du pancréas est indispensable pour observer cette diminution du tonus de l'excitabilité réflexe vagale.

Ces modifications des effets cardio-modérateurs du réflexe oculo-cardiaque ne sont pas dues au traumatisme opératoire, ni à une décharge d'adrénaline capable de modifier le tonus neuro-végétatif, ni à une inhibition réflexe des centres parasympathiques secondaires à l'intervention puisque l'injection d'ésérine rétablit une cardio-modération intense.

b) Le tonus et l'excitabilité réflexe du vague de l'animal dépancréaté réapparaissent après transfusion de sang d'un donneur vagotonique. Ce tonus s'accroît dans des proportions variables, suivant la quantité de sang injectée, le poids et le tonus parasympathique du donneur. Inversement, l'injection de sang d'un donneur hypovagotonique ou dépancréaté ne modifie pas le tonus parasympathique du récepteur dépancréaté.

c) Cette substance vagotonique provient du pancréas. En effet, chez le chien dépancréaté, l'injection de 100 à 150 cm³ de sang cardiaque d'un donneur vagotonique est suivie d'une augmentation du tonus parasympathique. Mais, si après disparition de l'action vagotonisante de cette transfusion, on injecte à nouveau 100 cm³ à 150 cm³ de sang cardiaque prélevé un certain temps après pancréatectomie du même donneur, on observe que cette injection n'est plus suivie de modification du réflexe oculo-cardiaque. Cette substance vagotonisante se trouve dans la veine pancréatique.

Les transfusions de sang effèrent du pancréas, soit à la seringue de Jubé, soit par anastomose pancréatico-jugulaire sont suivies chez l'animal dont le réflexe oculo-cardiaque a diminué à la suite de la pancréatectomie, de la réapparition d'une excitabilité réflexe vagale importante.

Cette substance vagotonisante n'est pas détruite très rapidement dans le sang circulant. Si, en effet, on remplace l'injection de sang total par l'injection de la quantité correspondante de sérum, on observe les mêmes résultats.

ETUDE DES EFFETS CARDIO-MODERATEURS DE L'EXCITATION FARADIQUE DU NERF LARYNGE SUPERIEUR ET DU NERF DE HERING

Elle confirme l'étude de la cardio-modération du réflexe oculo-cardiaque mais a montré avec beaucoup plus de précision le rôle du pancréas et de la vagotonine sur le tonus parasympathique.

a) C.FRANCK et R.GRANDPIERRE ont montré que l'ablation du pancréas est suivie pour une même excitation d'une diminution considérable de l'effet réflexe cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur.

b) L'étude de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Hering montre également :

- que l'ablation du pancréas est suivie d'une diminution progressive de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Hering.
- que la transfusion du sang d'une veine pancréatique ou du sang carotidien ou aortique d'un donneur vagotonique à

l'animal dépancréaté ou l'anastomose pancréatico-jugulaire rétablit le tonus parasympathique, augmente l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Hering et abaisse généralement le seuil de l'excitabilité.

On constate ainsi que ces différentes expériences satisfont la définition physiologique que GLEY donne de la fonction de la sécrétion interne d'une glande. Présence de la substance spécifique dans le sang veineux d'une glande, constatation de cette substance dans le sang artériel et de plus que celle-ci dans ce sang manifeste ses propriétés.

L'analyse électro-physiologique de l'excitabilité réflexe confirme les expériences précédentes.

L. et A. LAPICQUE ont montré en 1912 qu'on peut mesurer dans le réflexe l'excitabilité de la fibre sensitive par une chronaxie et l'excitabilité des centres par la sommation à des rythmes divers. H. BOUMON et A. et B. CHLÉCHARD ont appliqué cette technique à l'étude des réflexes du système neuro-végétatif.

D. SANTENOISE et ses collaborateurs ont étudié les modifications des lois de sommation du nerf de Hering secondaires à l'ablation du pancréas et à la transfusion, chez l'animal dépancréaté, soit de sang veineux pancréatique, soit de sang carotidien. Ces expériences ont confirmé le caractère physiologique de la sécrétion interne pancréatique régulatrice de l'activité réflexe vagale. Elles montrent l'action (pour ce qui concerne l'excitabilité réflexe vagale tout au moins) sur les centres réflexes pneumogastriques de la vagotonine.

I) ABLATION DU PANCREAS ET LOIS DE SOMMATION DU NERF DE HERING

L'ablation du pancréas est suivie d'un redressement très net tant de la loi des intervalles que de la loi des nombres du nerf de Hering. Le fait, établi par D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORCHER et M. VIDALCOVITCH a été confirmé par V. BONNET et A. RICHARD.

Par contre, les lois de sommation de l'appareil pneumogastrique-cœur, ou bien varient peu, ou bien s'aplatissent.

De plus, dans la majorité des expériences on ne relève pas au moins dans une première phase, de modifications notables tant de la chronaxie du nerf de Hering que de la chronaxie du nerf pneumogastrique.

Or le redressement des lois apparaît assez rapidement. Les caractères du phénomène permettent de conclure que les redressements des lois de sommation du nerf de Hering, à la

suite de la pancréatectomie, sont la conséquences de modifications de l'activité fonctionnelle du centre réflexe.

2) TRANSFUSION DE SANG OU DE SERUM PROVENANT D'UNE VEINE

PANCREATIQUE ET LOIS DE SOMMATION DU NERF DE HERING

Inversement, la transfusion à un animal dépancréaté soit de sang, soit de sérum provenant d'une veine efférente du pancréas, est suivie de l'aplatissement de la loi des nombres et de la loi des intervalles.

3) ANASTOMOSE PANCREATICO-JUGULAIRE ET LOIS DE SOMMATION

DU NERF DE HERING

L'anastomose pancréatico-jugulaire entre un donneur vagotonique et un récepteur dépancréaté est suivie de l'aplatissement de la loi des nombres et de la loi des intervalles chez l'animal dépancréaté, c'est à dire l'inverse de ce que l'on constate après pancréatectomie.

III- DEMONSTRATION CHIMIQUE DE L'EXISTENCE D'UNE HORMONE PANCREATIQUE REGULATRICE DU PARASYMPATHIQUE

- A -

EXTRACTION ET PURIFICATION DE L'HORMONE PANCREATIQUE REGULA- TRICE DU PARASYMPATHIQUE

Dans une note présentée le 18 août 1930 à l'Académie des Sciences, PENAU et SANTENOISE résumaient la première technique de préparation leur ayant permis d'obtenir un extrait pancréatique contenant des quantités importantes de vagotonine.

A la suite de la mise en évidence par I.I. NITZESCU et St. SECAREANU de la propriété que posséderait l'insuline de former avec le ferrocyanure de potassium un complexe insoluble, D. SANTENOISE, Th. BRIEU et E. STANKOFF ayant constaté qu'en présence du même sol la vagotonine se comporte de façon très différente, ces auteurs purent éliminer totalement l'insuline des extraits pancréatiques vagotonisants.

Depuis cette époque, d'importants progrès ont été accomplis et ont abouti à la mise au point de deux techniques d'extraction et de purification que nous rapporterons dans le détail :

I) Préparation de la vagotonine par extraction hydroalcoolique

Pour préparer la vagotonine nous avons utilisé jusqu'à maintenant du pancréas de cheval, ce dernier s'étant montré un des plus riches en cette hormone parmi les pancréas d'autres mammifères. Il faut opérer sur d'assez grandes quantités d'organes. La méthode de préparation que nous allons décrire est généralement appliquée à des quantités de l'ordre de 50 kg, un minimum de 10 kg étant indispensable pour obtenir un rendement appréciable en hormone vagotonisante.

Cette méthode de préparation comprend trois grandes étapes: la première a pour but l'extraction de l'hormone pancréatique vagotonisante et conduit à un extrait brut contenant la vagotonine mais aussi de l'insuline et de nombreuses autres protéines.

La seconde étape a pour but d'éliminer des protéines et l'insuline : elle conduit à l'obtention d'un extrait très riche en vagotonine mais qui contient encore de très faibles traces d'insuline.

C'est dans la troisième étape que se réalisera l'élimination totale de l'insuline.

I° - Extraction de la vagotonine contenue dans le pancréas de cheval

Le pancréas de cheval recueilli dès l'abattage de l'animal est rapidement et grossièrement débarrassé des tissus adipeux et conjonctifs et mis aussitôt dans des appareils frigorifiques à -30°C. Lorsqu'on en a la quantité voulue, on met à macérer ces pancréas frigorifiés dans de l'alcool, acidifié par l'acide chlorhydrique, de façon à obtenir un pH voisin de 4. Il faut un litre 500 d'alcool par kilogramme de pancréas traité pour obtenir un degré alcoolique de 50° environ dans la macération. Cette dernière se fait à la température de 5°C. A cette température, les pancréas frigorifiés commencent à se dégeler et lorsqu'ils sont redevenus suffisamment souples on passe le tout au hachoir mécanique de façon à pulper aussi finement que possible les organes. La macération des organes pulpés dure une nuit, le pH ayant été ajusté à 4 après le broyage.

On essore alors le mélange et la pulpe essorée est reprise par une nouvelle quantité d'alcool à 50° acide pour une deuxième macération de quelques heures. Après un deuxième essorage les jus des deux macérations sont mélangés et leur pH est amené aux environs de 5 par addition d'une solution d'acétate de soude à 50%. Il se produit un début de floculation qu'on laisse s'établir lentement au repos pendant une ou deux heures. La quantité d'acétate de soude à 50% qu'il faut ajouter varie de 3 à 5 cm³ par litre de jus de macération.

Lorsque le floculat commence à se déposer on filtre sur toile de préférence sur filtre-pressé afin de hâter la filtration.

Les jus limpides obtenus sont alors soumis à une distillation sous vide, en prenant soin de ne pas dépasser la température de 30°C, et la distillation est arrêtée lorsque le volume final du liquide atteint environ le 1/15 de son volume initial.

Le jus concentré est alors refroidi à 5°C, le pH ajusté à 5 et ce jus reçoit le dixième de son volume de chloroforme refroidi aussi à 5°C. On agite sans toutefois émulsionner et après quelques heures de repos on a formation de trois couches superposées. La couche inférieure est du chloroforme qui a dissout les graisses, la couche intermédiaire contient l'insuline précipitée à son point iso-électrique et la couche supérieure aqueuse contient la vagotonine en solution.

On siphonne cette couche aqueuse; le liquide est acidifié à pH 4 par l'acide chlorhydrique et on sature par le chlorure de sodium (300 grammes par litre). Après une ou deux heures de repos, on centrifuge le précipité qui s'est formé.

Le culot de centrifugation est repris par de l'alcool à 60° en quantité suffisante pour le dissoudre presque totalement et on amène le pH de la solution au voisinage de la neutralité, par addition de soude. Cette solution est versée dans un mélange d'alcool absolu et d'éther (1 litre d'éther pour 3 litres d'alcool) en quantité suffisante pour obtenir un degré alcoolique apparent final supérieur à 95. Après centrifugation du précipité qui s'est formé, on sèche dans le vide sur acide sulfurique.

On obtient ainsi un extrait brut contenant la vagotonine accompagnée d'insuline et de nombreuses autres protéines et dont le poids varie de 6 à 10 grammes par kilogramme de pancréas traité.

2° - Purification de l'extrait brut

L'extrait brut pulvérisé est dissous dans 5 à 6 fois son poids d'eau. Le pH de la solution est généralement proche de 6, sinon il faut le réajuster à cette valeur. La solution subit alors une dialyse sur cellophane d'au moins 6 heures.

Après la dialyse, le pH est ajusté à 4 et on ajoute à la solution 15 à 20% de son volume d'alcool absolu. Il se forme un précipité qui est séparé par centrifugation et rejeté.

Le liquide limpide est amené à pH 6 et reçoit 5 fois son volume d'un mélange contenant 2 parties d'alcool absolu pour une partie d'éther. Il se forme un précipité. S'il est blanc, pulvérulent, ce précipité est centrifugé ou filtré sur Buchner et séché dans le vide. Si, au contraire, il se présente sous forme d'une substance gommeuse brunâtre, on le retriture avec une nouvelle quantité de mélange alcool-éther. A ce moment, il se disperse dans le solvant sous forme pulvérulente et on le filtre sur Buchner pour séchage dans le vide.

La poudre obtenue après séchage est redissoute dans 5 fois son poids d'eau. Il y a en général un gros insoluble qui se forme aux environs de pH 7. On l'élimine par centrifugation. Le pH du liquide est ensuite ajusté à 5 et s'il se produit une floculation d'insuline, on l'élimine par centrifugation.

Le liquide limpide qu'on obtient alors est acidifié à pH 2,5 par l'acide chlorhydrique, puis soigneusement refroidi à 5°C et reçoit la moitié de son volume d'une solution de chlorure de lithium à 50% préalablement refroidie à 5°C.

Il se forme un abondant précipité blanc. Sur un petit échantillon qu'on centrifuge on vérifie que la précipitation est totale en ajoutant une nouvelle quantité de solution de chlorure de lithium au liquide surnageant. Il ne doit plus y avoir de précipité. Dans le cas contraire, il faudrait rajouter une nouvelle quantité de solution de chlorure de lithium à la préparation en cours. On laisse au repos pendant une heure au moins et on centrifuge.

Les culots de centrifugation sont redissous dans l'alcool à 60-70°, la solution est neutralisée aux environs de pH 7 et versée dans une quantité d'alcool absolu telle que le degré alcoolique apparent soit supérieur à 95. Le précipité blanc est centrifugé et séché dans le vide.

Par pulvérisation il donne une poudre blanche déjà très active (1/20 de milligramme contient une unité vagotonisante). Mais cet extrait pancréatique doit être encore purifié par des relargages successifs au chlorure de lithium qui permettent l'élimination d'impuretés solubles en présence de ce sel, dans une zone de pH allant de 2,6 à 2,7.

On redissout donc cette poudre dans 5 à 10 fois son poids d'eau, quantité variable en fonction de la facilité à dissoudre. Si la solution laisse un insoluble dans une zone de pH comprise entre 6 et 7, on élimine l'insoluble par centrifugation. Le pH est ensuite ajusté à 5. Il se forme en général un précipité isoélectrique d'insuline qu'on élimine aussi par centrifugation. Le pH de la solution est alors ajusté à 2,6 et on ajoute à la solution la moitié de son volume de chlorure de lithium à 50%. Le précipité qui se forme est centrifugé au bout d'une demi-heure. On le redissout dans une quantité d'eau égale à peu près aux deux tiers du volume employé pour la dissolution initiale et on pratique à nouveau une précipitation au chlorure de lithium mais à pH 2,7. Le nouveau précipité est traité de la même façon au chlorure de lithium à pH 2,8. Ce dernier précipité est dissous dans l'alcool à 60°, la solution est neutralisée à pH 7 et versée dans l'alcool absolu en quantité suffisante pour obtenir un degré alcoolique apparent supérieur à 95. On centrifuge le précipité formé et on sèche dans le vide.

Par pulvérisation on obtient une poudre blanche très fortement vagotonisante (1 unité pèse 0,01 mg à 0,015 mg) et dont 1 kg de pancréas fournit de 0,30 g à 0,50 g.

Cette substance contient encore des traces d'insuline qui seront totalement éliminées au cours de l'étape suivante.

3° - Elimination des dernières traces d'insuline

L'extrait purifié est dissous dans 6 fois son poids d'eau. S'il y a un insoluble aux environs de pH 6 on l'élimine par centrifugation, et on fait une dialyse du liquide sur cellophane jusqu'à disparition des chlorures.

Si la solution présente un trouble après dialyse, on centrifuge et on verse la solution limpide dans la quantité d'alcool absolu nécessaire pour obtenir un degré alcoolique apparent de 95. Le précipité qui se forme est centrifugé et séché dans le vide.

La substance obtenue qui ne contient plus de sel est traitée par ferrocyanure de potassium afin d'éliminer totalement l'insuline. Cette dernière forme, en effet, avec le ferrocyanure de potassium, un complexe insoluble entre pH 2 et pH 7 alors que la vagotonine donne un précipité à pH 3,0 soluble à pH 4,0.

On dissout la substance dans une solution de ferrocyanure de potassium à 2 pour 1.000 préparée extemporanément, à raison de 28 cm³ de cette solution pour 1 gramme de substance. On partage en quatre fractions égales la quantité de solution de ferrocyanure nécessaire à cette dissolution. On dissout la substance dans la première fraction; on ajuste le pH à 4.

On laisse 10 minutes au repos et on ajoute de nouveau la deuxième fraction de solution de ferrocyanure de potassium; on ajuste de nouveau le pH à 4. On laisse reposer 10 minutes et on ajoute successivement les deux dernières fractions de solution de ferrocyanure en opérant toujours de la même façon à pH 4. L'insuline précipité.

On laisse reposer pendant deux heures à 0°C et on centrifuge. Le liquide est amené à pH 2,5 par l'acide chlorhydrique. S'il se forme un insoluble on l'élimine par centrifugation. La solution limpide refroidie à 0°C reçoit la moitié de son volume de la solution de chlorure de lithium à 50%. Après centrifugation et redissolution des culots dans l'eau on pratique deux nouvelles précipitations au chlorure de lithium, dans les mêmes conditions, mais en ajustant successivement le pH à 2,7 et 2,8.

Le précipité final centrifugé est dissous dans le minimum d'eau, et on dialyse la solution sur cellophane pour éliminer les chlorures et les dernières traces de ferrocyanure de potassium. Le liquide dialysé est versé dans un volume d'alcool absolu tel que le degré alcoolique apparent final soit supérieur à 95. Le précipité centrifugé est séché dans le vide.

La poudre blanche obtenue est un extrait de pouvoir vagotonisant très élevé (l'unité pèse 0,005 mg) qui ne contient plus du tout d'insuline.

II) Isolément de la vagotonine

A la suite d'une première étude électrophorétique d'un extrait pancréatique vagotonisant, de purification cependant très poussée, D.SANTENOISE, M.MACHEBOEUF, J.L.DELSAL et E.STANKOFF avaient montré que cette "vagotonine" était un mélange de diverses protéines de mobilités différentes.

D.SANTENOISE, Th.SANTENOISE, M.POLONOVSKI et G.MICHEL ont repris l'étude de la précipitation par les sels des extraits vagotonisants de pancréas de cheval extraits par macération hydroalcoolique et purifiés selon le procédé précédemment décrit, en

essayant l'activité des diverses portions sur l'excitabilité réflexe parasympathique.

On connaît depuis longtemps la méthode de fractionnement des mélanges protéiques dans les solutions salines concentrées.

E.J.COHN a montré que la solubilité S d'une protéine pure en présence de sels est donnée par la relation :

$$\log.S = B' - K's \frac{T}{2}$$

$\frac{T}{2}$ est la force ionique de la solution, K's est une constante de la protéine pour un sel déterminé, K'I indique l'influence du pH et de la température sur la solubilité.

Si on trace la courbe représentant la solubilité en fonction de la force ionique de la solution, on obtient une courbe logarithmique dans le cas d'une protéine unique et une succession de portions de courbes séparées par des discontinuités dans le cas d'un mélange, chaque point de discontinuité correspondant au début de la précipitation d'un constituant nouveau.

Cette méthode a été largement utilisée pour la séparation des protéines sériques par J.ROCHE et Y.DERRIEN. De nombreux sels ont été employés : sulfate neutre de sodium (HOWE), phosphate mono- et di-potassique (BUTHER et MONTGOMERY), sulfate d'ammonium (RUSZINSKI). Les résultats de ces auteurs montrent que la loi de Cohn est vérifiée et les graphiques obtenus dans le cas de mélanges protéiques sont bien constitués par des segments de courbe.

1° - Choix d'un pH de précipitation optimum

La vagotonine ne précipite par les sels neutres qu'en milieu acide; au-dessus de pH 3 la précipitation est très incomplète, même pour de fortes concentrations en sel. Au cours de la purification, les précipitations par le chlorure de lithium se font dans une zone de pH variant de 2,5 à 2,9. Il a donc été adopté un pH de 2,8 pour que la précipitation soit aussi complète que possible et, d'autre part, pour éviter la dénaturation de l'hormone par une solution trop acide.

2° - Choix d'un sel précipitant

Les sels de lithium déjà employés dans la préparation ont été utilisés. Des essais avec des solutions de chlorure de lithium ont montré que la solution de la "vagotonine" de départ présentait de grandes variations pour une marge restreinte de concentration en sel rendant impossible un fractionnement par

des solutions de chlorure de lithium. L'utilisation de sulfate de lithium s'est révélée beaucoup plus satisfaisante. Les recherches ont été effectuées d'abord en présence d'un tampon citraté à pH 2,8, puis sans tampon, afin d'éviter l'influence possible des ions citrate sur la solubilité.

3° - Mode opératoire

On dispose d'une série de tubes à centrifuger de 30 cm³ environ. Chacun contient 10 cm³ d'une solution de sulfate de lithium à pH 2,8, de concentration progressivement croissante du premier au dernier. On place les tubes dans la glace fondante et on ajoute dans chaque tube 1 cm³ d'une solution de vagotonine dans l'eau distillée (concentration 18 mg par cm³) amenée également à pH 2,8.

On maintient les tubes dans la glace fondante pendant une heure et on agite lentement pendant ce temps. On centrifuge ensuite dans des godets refroidis et on prélève 5 cm³ du filtrat. Dans cette portion on dose l'azote par micro-kjeldahl.

4° - L'examen de la courbe de solubilité qui est obtenue avec les chiffres donnés par ces dosages indique un point de discontinuité correspondant à une force ionique de 3,5.

La protéine de départ est donc un mélange contenant au minimum deux substances différentes, les deux portions de la courbe correspondant aux deux fractions composantes.

Il a pu ainsi être effectué une précipitation fractionnée des extraits pancréatiques vagotonisants en partant de quantités importantes de substance. La solution de vagotonine de pH 2,8 est ajoutée à une solution de sulfate de lithium de même pH et de force ionique égale à 3,8, de telle sorte que la concentration finale du mélange soit identique à celle qui correspond au point de discontinuité.

Il a été ainsi obtenu deux fractions :

a) la fraction I précipitée lorsque la concentration du sulfate de lithium correspond à une force ionique de 3,5 et à une concentration de 1,16 mol.g/l.

b) la fraction II, soluble dans une telle solution et précipitée par addition de sulfate de lithium jusqu'à la concentration 2,13 ml.g/l.

Après dissolution des précipités correspondant à chaque fraction, dialyse prolongée, reprécipitation et déshydratation par alcool absolu, on obtient deux fractions qui présentent l'aspect de poudres blanches amorphes : la fraction I correspond environ au 1/5 du poids de la substance de départ, la fraction II en constitue les 4/5.

5° - Action physiologiques des fractions isolées

A la suite de la séparation par électrophorèse de diverses fractions des extraits pancréatiques vagotonisants, J.L.DEISAL, M.MACHEBOEUF, D.SANTENOISE et E.STANKOFF avaient pratiqué l'étude de des effets physiologiques des diverses fractions ainsi obtenues. L'une de ces fractions s'était montrée extrêmement active sur l'excitabilité réflexe vagale.

Ayant par la méthode des précipitations salines ci-dessus rapportée obtenu des quantités importantes des deux fractions résultant du traitement d'un extrait pancréatique vagotonisant de cheval très purifié, D.SANTENOISE, Th.SANTENOISE, M.POLONOVSKI et G.MICHEL purent constater que l'administration de doses même importantes de leur fraction I n'exerçait aucune action sur l'excitabilité réflexe vagale étudiée à l'aide du réflexe oculo-cardiaque chez le lapin et le chien. L'administration de la fraction II, par contre, était suivie, même pour des doses de 5 gamma/kg d'une augmentation considérable et durable de l'excitabilité réflexe vagale traduite par un accroissement important des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires.

Ainsi la méthode de fractionnement par précipitation saline permet d'obtenir de la vagotonine très hautement purifiée.

- B -

ETUDES PHARMACODYNAMIQUES DES EFFETS DE LA VAGOTONINE SUR

L'EXCITABILITE REFLEXE VAGALE

D.SANTENOISE ayant réussi à extraire et à purifier la vagotonine à partir du pancréas, une longue expérimentation a confirmé le rôle de cette hormone sur le tonus parasympathique.

A) ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'ANIMAL DEPANCREATE

1) Chez l'animal dépancréaté, l'administration de vagotonine, à des doses de 1/10 à 1 mg par kg d'animal, rétablit une excitabilité vagale normale, étudiée par le réflexe oculo-cardiaque, l'excitation faradique du nerf de Hering, du bout central du nerf laryngé. Cette action de la vagotonine est diamétralement opposée aux effets consécutifs comme nous l'avons déjà vu à la pancréatectomie. Signalons que l'on n'observe pas ces effets physiologiques de la vagotonine chez l'animal dépancréaté lorsqu'il existe une acido-cétose.

2) Action de la vagotonine sur les lois de sommation du nerf de Hering chez le chien dépancréaté.

L'administration de vagotonine s'est suivie chez l'animal

dépancréaté, comme chez l'animal normal peu vagotonique, d'un aplatissement net tant de la loi des nombres que de la loi des intervalles du nerf de Hering; c'est à dire de modifications fonctionnelles exactement opposées à celles qui sont provoquées par la pancréatectomie, et identiques à celles de la transfusion du sang afférent de la glande pancréatique.

L'identité d'allure des résultats obtenus au cours d'expériences effectuées chez les animaux endormis, avec des anesthésiques différents (V.BONNET, A.RICHARD et M.VIDACOVITCH) permet d'éliminer les objections concernant le rôle de l'anesthésie.

D'ailleurs les expériences d'ablation du pancréas, de transfusion ou d'administration de vagotonine donnent, ainsi que nous l'avons vu, bien qu'effectuées dans les mêmes conditions d'anesthésie, régulièrement lieu, les unes à un redressement des lois de sommation du nerf de Hering, et les autres à un aplatissement des mêmes lois, il semble permis d'éliminer le facteur anesthésie et d'attribuer les résultats observés à la sécrétion interne du pancréas.

B) ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EXCITABILITE REFLEXE VAGALE DES SUJETS NON DEPANCREATES

I) D.SANTENOISE montra qu'à la différence de l'insuline, la vagotonine est non seulement active par voie parentérale, mais également par voie entérale, soit gastrique, soit rectale.

Sa durée d'action est longue; il suffit de 5 /kg chez le lapin pour obtenir pendant 2 heures une augmentation importante des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires.

II) I°- Elle provoque chez le chien et le lapin hypovagotoniques un accroissement net des effets cardio-modérateurs du réflexe oculo-cardiaque, particulièrement chez l'animal anesthésié, la douleur ne risquant pas de troubler les résultats par la tachycardie qu'elle provoque souvent.

2°- L'excitation faradique de différents nerfs après administration de vagotonine montre l'augmentation nette du tonus parasympathique.

a) L'excitation du bout central du nerf laryngé montre (C.FRANCK, L.MERKLEN, M.VIDACOVITCH) :

- une augmentation intense des effets cardio-modérateurs pour des excitations faradiques identiques.
- un abaissement du seuil d'excitation nécessaire pour provoquer la cardio-modération.

b) L'excitation faradique du bout central du nerf de Cyon chez le lapin entraîne l'apparition ou l'augmentation notable de l'effet cardio-modérateur.

3° - L'excitation du nerf de Hering révèle :

- une augmentation souvent considérable de la cardio-modération.
- un abaissement net du seuil de ce réflexe.

4° - Un des excitants physiologiques du nerf de Hering étant la distension du sinus carotidien par hypertension carotidienne, D.SANTENOISE et ses collaborateurs ont constaté que l'administration de vagotonine était suivie d'un abaissement notable du seuil de pression intra-sinusale nécessaire pour déclencher le réflexe ainsi que d'un accroissement en intensité et en durée des effets cardio-modérateurs à égalité de pression intra-sinusale.

5° - Action de la vagotonine sur les lois de sommation des effets cardio-modérateurs de l'excitation des nerfs de Hering et des nerfs de Cyon.
Dans une première série de recherches, D.SANTENOISE, V.BONNET, A.RICHARD et M.VIDACOVITCH ont montré que l'administration de vagotonine aplatisait les lois de sommation (lois des intervalles et lois des nombres) des réflexes cardio-modérateurs provoqués par l'excitation faradique des nerfs de Hering et de Cyon.
L'absence de modifications notables des lois de sommation de l'appareil pneumogastrique (coeur), au moins pendant la première phase d'action de la vagotonine, permet de penser que la modifications des effets réflexes vagues est liée, dans cette première phase tout au moins, à une augmentation de l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques et non à une facilitation portant sur le système périphérique pneumogastrique-coeur.
Cette notion n'est pas sans importance, car elle interdit toute identification de la vagotonine et des substances vagomimétiques dont le lieu d'action est la périphérie.

CONCLUSION

Le pancréas sécrète une hormone régulatrice du tonus du système nerveux parasympathique. Elle entraîne une augmentation du tonus parasympathique et une diminution du tonus sympathique.

L'efficacité réflexe du parasympathique est augmentée.

La vagotonine agit sur les centres réflexes pneumogastriques en augmentant l'excitabilité réflexe vagale.

INFILTRATION GRAISSEUSE DU FOIE CHEZ LE CHIEN DEPANCREATE

Les rapports entre métabolisme des lipides et le diabète sucré ont toujours frappé les physiologistes. La pancréatectomie totale chez les chiens entraîne une altération du métabolisme des lipides.

- A -

L'INFILTRATION LIPIDIQUE DU FOIE PROVOQUEE PAR LA PANCREATECTOMIE

Elle se présente sous deux aspects : l'une précoce, est déterminée par l'absence d'insuline; l'autre, tardive, se constitue plus lentement chez l'animal dépancréaté traité par l'insuline.

I) INFILTRATION GRAISSEUSE PRECOCE DU FOIE

Von MEHRING, MINKOWSKI les premiers avaient été frappés par cette stéatose précoce. Elle survient dans les jours qui suivent la pancréatectomie. Elle s'accompagne d'un amaigrissement considérable, d'une acido-cétose, d'une hyperlipémie qui apparaît 5 à 9 heures après ablation du pancréas. La proportion des différents lipides sanguins n'est pas modifiée de façon très importante; le taux des acides gras augmente de 10%, celui des phospholipides de 7%. Le foie est augmenté de poids et de volume. Il existe une importante surcharge de graisse atteignant 30 à 40% du poids du tissu frais. Le glycogène a pratiquement disparu. Les lipides hépatiques restent dans leur proportion normale. Cette infiltration graisseuse respecte l'architecture lobulaire du foie. Les cellules hépatiques sont bourrées d'enclaves lipidiques de taille variable, n'ayant aucune tendance à se fusionner en masse unique. Il n'existe pas de signes de dégénérescence soit nucléaire, soit cytoplasmique. Cette stéatose précoce est due à une carence d'insuline. Elle est évitée ou cède très rapidement sous l'influence de l'insulinothérapie. L'insuline a une action "lipocinétique" (BEST). Dès la suppression de l'insuline une acido-cétose apparaît. Elle entraîne rapidement la mort de l'animal. L'infiltration lipidique du foie est constante et toujours très importante. Cette stéatose précoce résulte d'une mobilisation accélérée des lipides à partir des dépôts des tissus adipeux. Les lipides représentent la source essentielle énergétiques de l'animal privé d'insuline.

2) INFILTRATION GRAISSEUSE TARDIVE DU FOIE

La stéatose tardive n'est pas due à la carence d'insuline. Elle survient beaucoup plus tardivement chez le chien dépancréaté traité par l'insuline.

Dès 1924, FISHER constate que les chiens dépancréatés traités par l'insuline maigrissent, se cachectisent peu à peu et meurent. Il existe une infiltration graisseuse du foie et un athérome artériel. FISHER n'a pu maintenir en vie de tels animaux plus de 8 mois. ALLAN, BOWIE, Mac LEOD et ROBINSON confirment le fait, mais constatent que la mort survient plus tôt lorsque les animaux sont nourris exclusivement de viande, plus tardivement lorsqu'au régime carné il est ajouté du saccharose. Ils attribuent la stéatose à l'imperfection de la digestion des protides par insuffisance pancréatique externe, ainsi qu'à la résorption de certaines substances toxiques. Cette stéatose tardive est rapidement confirmée par les études de HEDON, MAURIAC, AUBERTIN, D.SANTENOISE. L'adjonction de pancréas cru de boeuf permet une survie prolongée de 3 à 5 ans et prévient la survenue de cette stéatose. (Mac LEOD, HEDON).

Cette stéatose tardive est différente de celle observée dans les jours qui suivent la pancréatectomie. Elle survient chez l'animal traité par l'insuline et dont le régime est suffisant pour maintenir un chien normal en excellent état. Une condition est indispensable : l'alimentation ne doit pas contenir de pancréas cru, des substances lipotropes à l'état libre. L'animal ne doit recevoir ni per os ni par voie parentérale d'extraits pancréatiques. Elle apparaît plus ou moins rapidement. En 3 à 4 semaines, elle peut déjà être constatée, mais il faut habituellement 20 semaines pour que le taux des lipides soit supérieur à 14% du poids du tissu frais (CHAIKOFF). Plus le régime sera pauvre en lipides, plus elle sera tardive.

Cette stéatose s'accompagne d'une altération de l'état général, d'une apathie, d'une fatigue de l'animal. La perte de poids est constante, pouvant atteindre 30% du poids de l'animal. Cette perte pondérale existe cependant à un moindre degré chez l'animal dépancréaté en l'absence de stéatose.

La baisse du taux des lipides sanguins est le signe le plus précoce, apparaissant 2 à 3 semaines après la pancréatectomie. Le taux des lipides sanguins diminue de 30 à 50%. Ils peuvent ultérieurement rester à ce niveau ou diminuer encore pendant les 10 à 20 semaines suivantes. Cette chute du taux des lipides sanguins n'affecte que les lipides sériques. Le taux des lipides des hématies reste constant.

La proportion des lipides sanguins est perturbée. Les esters du cholestérol baissent de 50% environ, le taux des acides gras de 40%, celui des phospholipides de 20%. Le taux sérique du

cholestérol libre change par contre très peu. Les phosphatases alcalines sont augmentées. Il n'existe pas d'acido-cétose.

La tolérance aux glucides est augmentée (BEST). Les besoins en insuline diminuent et parfois de façon considérable. Des incidents ou des accidents hypoglycémiques imprévisibles peuvent survenir (HEDON, DRAGSTEDT). Les mêmes constatations ont été observées à plusieurs reprises par D.SANTENOISE.

L'évolution se fait plus ou moins rapidement vers la mort. Cependant, certains ont pu observer une survie prolongée de plus de 5 ans (CHAIKOFF). La stéatose hépatique constante peut chez de tels animaux à la longue s'atténuer de façon considérable.

La stéatose hépatique reste le fait marquant. La surcharge graisseuse est importante. Le poids du foie atteint 6 à 9% du poids du corps au lieu de 2%. Sa teneur en lipides est considérablement augmentée. Elle atteint 45 à 62% du poids du tissu frais au lieu du taux normal de 2,9 à 3,4 % (KAPLAN). La proportion des lipides hépatiques est considérablement modifiée; les triglycérides représentent les 97% du taux des lipides totaux, les phospholipides et le cholestérol 2 à 3,5% au lieu de 50 à 65% (SOSLIN, KAPLAN, CHAIKOFF); le taux des esters du cholestérol augmente de 4 à 10 fois.

Il existe des modifications histologiques importantes. La stéatose est massive. Un certain degré de sclérose anormale est constatée dans les espaces portes. Cette sclérose peut évoluer même vers une cirrhose. Celle-ci n'est pas due à une obstruction des voies biliaires, ni à une infection.

Ce syndrome de stéatose tardive peut être évité par l'adjonction au régime de pancréas cru. De même le pancréas cru entraîne sa guérison.

Le taux des lipides sanguins et leur proportion respective reviennent à la normale en 3 semaines. L'état général s'améliore rapidement. La tolérance au glucide diminue, les besoins en insuline augmentent. La stéatose est beaucoup plus lente à disparaître : 4 à 8 semaines (DRAGSTEDT); 16 semaines (CHAIKOFF).

L'arrêt du traitement est régulièrement suivi d'une rechute. L'administration de pancréas cru doit être poursuivie indéfiniment. HEDON, D.SANTENOISE, CHAIKOFF réussirent à conserver en excellent état des chiens dépancréatés pendant 3 à 5 ans. Au décès de l'animal le foie était absolument normal. Cependant même ce traitement ne corrige pas tous les troubles observés chez le chien dépancréaté :

- cataracte (CHAIKOFF)
- affection cutanée à type de dermatose prurigineuse avec alopecie

- hémorragies intestinales, souvent mortelles, qui semblent déclenchées par des toxines de viande de mauvaise qualité
- boulimie
- trouble de l'absorption intestinale des protides et des lipides variable avec chaque chien. 20 à 70% de l'azote des aliments, 4 à 95% des lipides ne sont pas absorbés, suivant les différents auteurs. Le défaut d'absorption des lipides n'est pas dû à l'absence de lipase pancréatique. Si les lipides en effet sont donnés dans l'alimentation sous forme d'acides gras et non de triglycérides, 15 à 65% des acides gras suivant les animaux ne sont pas absorbés.

- B -

L'INFILTRATION GRAISSEUSE DU FOIE APRES SUPPRESSION DE LA SECRE-
TION EXTERNE DU PANCREAS

L'ablation du pancréas chez le chien entraîne non seulement un déficit de la sécrétion interne du pancréas, mais une absence de sécrétion externe pancréatique. La suppression de la sécrétion externe du pancréas est capable d'entraîner une infiltration graisseuse du foie qui dans son ensemble, si elle est comparable à celle observée chez le chien dépancréaté, est cependant moins importante et présente quelques différences.

La ligature ou la section de tous les canaux pancréatiques, le pancréas retant en place, entraîne une stéatose hépatique.

L'état général s'altère, un amaigrissement important apparaît même si les animaux sont nourris de façon équilibrée et abondante. Il n'existe pas de parallélisme entre la stéatose hépatique et la perte pondérale du chien.

Deux à trois semaines après l'intervention, le taux des lipides sériques baisse. Cette chute dépasse souvent 40% du taux initial des lipides sanguins. Il existe une baisse importante des esters du cholestérol tandis que la diminution du taux des phosphatides et des acides gras est moins importante.

L'infiltration graisseuse du foie, par contre, est beaucoup plus longue à apparaître que chez l'animal dépancréaté traité par l'insuline seule. Cette stéatose n'est pas constante. Il existe de fait de grandes variations individuelles. Le foie peut atteindre 7 % du poids du corps.

L'infiltration graisseuse du foie est un peu moins importante que celle constatée chez le chien dépancréaté traité par l'insuline. Le taux des glycérides hépatiques est augmenté de 30% environ. Le taux des esters du cholestérol est quadruplé; le taux des phospholipides n'est que doublé.

L'augmentation du taux des glycérides et des esters du cholestérol hépatique témoigne d'une mobilisation accélérée des lipides des réserves adipeuses.

La synthèse des phospholipides hépatiques est insuffisante comparativement à l'apport des lipides au foie.

L'adjonction de ferments pancréatiques per os empêche ou guérit cette infiltration graisseuse du foie.

Dans son ensemble la stéatose hépatique secondaire à l'absence de sécrétion pancréatique externe reste plus variable, moins constante que celle observée chez le chien traité par l'insuline après ablation complète du pancréas. La suppression simultanée de la sécrétion interne et de la sécrétion externe du pancréas provoque une mobilisation beaucoup plus importante des lipides des tissus adipeux que celle observée par le déficit seul de la sécrétion pancréatique externe. Ceci démontre que cette stéatose n'est pas due à un déficit d'insuline. L'insuline injectée en petite quantité chez le chien dont les canaux pancréatiques ont été liés cependant évite la chute pondérale classique. Elle peut même provoquer une augmentation de poids de l'animal. Néanmoins, elle ne prévient pas l'infiltration graisseuse du foie. Celle-ci reste cependant beaucoup moins importante que celle observée chez l'animal à canaux pancréatiques liés. Le taux des esters du cholestérol n'est que doublé et le taux des phospholipides ne présente qu'une légère augmentation par rapport aux chiffres normaux (CHAIKOFF, ENTENMAN).

La carence en insuline n'est donc pas responsable de l'infiltration graisseuse hépatique observée chez les chiens dépancrétés ou à canaux pancréatiques liés. L'origine de cette stéatose tardive a entraîné de multiples travaux qui aboutirent à la découverte des substances lipotropes (BEST). Ils montrèrent le rôle que jouent les enzymes pancréatiques dans la prévention de cette infiltration graisseuse du foie. Ils permirent de démontrer l'action d'une hormone pancréatique intervenant dans le métabolisme des lipides (D.SANTENOISE, DRAGSTEDT).

Les stéatoses hépatiques expérimentales peuvent être produites par de multiples causes. Celles observées chez l'animal dépancréaté semblent dues à l'absence de pancréas. Cette glande exo- et endocrine peut intervenir sur le métabolisme des lipides par 2 mécanismes.

La sécrétion pancréatique externe joue un rôle essentiel dans

la digestion des protides alimentaires. L'absence dans le tube digestif d'enzymes pancréatiques protéolytiques entraîne une insuffisance de la digestion intestinale des protides. Il peut en résulter un défaut d'absorption soit de substances lipotropes, soit d'acides aminés. Leur absence dans un régime alimentaire peut entraîner chez l'animal normal une stéatose hépatique.

La sécrétion interne non insulinienne du pancréas peut également jouer un rôle. Cette stéatose en effet s'observe chez l'animal dépancraté traité par l'insuline. Elle est plus importante chez l'animal dont le pancréas a été totalement enlevé, que chez l'animal dont la sécrétion externe du pancréas a été supprimée par ligature des canaux pancréatiques.

Nous envisagerons successivement :

- 1) le rôle des substances lipotropes
- 2) le rôle de la sécrétion externe du pancréas
- 3) Le rôle de la sécrétion interne non insulinienne du pancréas.

I) LE RÔLE DES SUBSTANCES LIPOTROPES

Les substances lipotropes contenues dans les aliments joueraient un rôle essentiel dans la prévention et le traitement de cette stéatose (BEST). HERSHEY le premier montre que la lécithine (10 cg/kg/24 h.) a la même action que le pancréas cru. BEST constate que la lécithine n'agit que grâce à la choline qu'elle contient (1932). Le pancréas cru doit son action lipotrope à sa teneur élevée en choline et en méthionine (AGLWARD et HOLT, BEST, HUNSMAN, FERGUSON, HERSHEY). Cependant les doses minima de choline et de méthionine nécessaires pour prévenir ou guérir cette stéatose tardive sont beaucoup plus importantes que celles contenues dans la quantité de pancréas qui empêche cette infiltration graisseuse. La dose minima quotidienne de choline efficace est de 35 mg/kg (CHAIKOFF). Celle de méthionine est de 260 mg/kg/par jour. Or 25 gr de pancréas cru contiennent 60 mg de choline et de méthionine en moyenne, et une quantité aussi peu importante que 5 gr de pancréas évite toute stéatose, permet à l'animal de garder un poids normal et un bon état nutritif (CHAIKOFF, Mac LEOD). Le cerveau, le foie, les glandes salivaires aussi riches en lécithine, en choline que le pancréas cru s'avèrent inefficaces. BEST admet qu'à côté des substances lipotropes le pancréas cru contient des enzymes, trypsine, chymotrypsine qui peuvent intervenir en libérant la méthionine. Cependant le pancréas passé à l'autoclave à 120°C sous une pression de 15 livres (anglaises) pendant 15 à 30 minutes prévient l'apparition de la stéatose. (DRAGSTEDT)

De même, certains ont pu penser que différents extraits pancréatiques ne devaient leur efficacité qu'à leur richesse en substances lipotropes, choline, méthionine, vitamine B12, inositol (BEST).

L'action lipotrope de la vagotonine a été par certains auteurs rapprochée de sa haute teneur en méthionine. La lipocaïne ne serait active que par la choline qu'elle contient (BEST, RIDOUT).

En fait, avec SOSKIN, nous remarquerons que l'action lipotrope de ces substances a dans certains cas été étudiée sur le rat, animal chez qui il est facile par un régime déséquilibré riche en lipides, pauvre en protides, de provoquer une surcharge graisseuse du foie. Cette stéatose n'est en rien comparable à celle observée chez le chien dépancréaté traité par l'insuline. Aussi le rôle des substances lipotropes contenues dans ces substances comme dans le pancréas cru n'est pas suffisant pour expliquer la prévention ou la guérison de la stéatose tardive du chien dépancréaté traité par l'insuline.

2) LE RÔLE DE L'ABSENCE DE SÉCRÉTION EXTERNE PANCRÉATIQUE

La survenue de cette stéatose avait déjà été soulevée par HEDON et AUBERTIN, CHAIKOFF et ses collaborateurs ont montré de façon indiscutable le rôle des enzymes pancréatiques.

L'animal dépancréaté est incapable de libérer les substances lipotropes contenues dans les aliments, que ceux-ci aient ou non subi la digestion pepsique. La carence en substances lipotropes entraîne une stéatose hépatique. Non seulement elle s'observe chez le chien dépancréaté, mais également chez le chien, comme AUBERTIN le montra, dont tous les canaux pancréatiques ont été liés, que ces animaux reçoivent ou non de petites doses d'insuline. La ligature des canaux pancréatiques entraîne une atrophie considérable des acini. Cette stéatose est évitée par :

- le pancréas cru
- la choline ou la méthionine à l'état libre. Un régime comprenant 0,5 g de choline et 3 g de méthionine sous forme combinée est incapable de la prévenir, tandis que chez les chiens normaux un tel régime prévient toujours la stéatose. De même 7 g de méthionine sous forme combinée est inefficace (CHAIKOFF).
- le suc pancréatique en quantité aussi infime que 5 cm³ à chaque repas la prévient
- les hydrolysats de caséine l'évitent, tandis qu'une quantité équivalente de caséine est absolument inefficace.

L'animal dépancréaté est donc capable d'absorber la choline et la méthionine à l'état libre. Il n'a aucune difficulté pour faire la synthèse de la choline à partir de la méthionine. Par contre, il est incapable de libérer la méthionine des chaînes

polypeptidiques dans lesquelles elle se trouve.

Différents extraits pancréatiques préparés par ENTENMAN et CHAIKOFF se montrent efficaces per os :

- l'extrait AR (I944) contient moins de 15 mg de choline par gramme. Il est thermolabile, a une activité protéolytique in vitro. Il est efficace à la dose de 1g par 24 heures.
- la fraction C I2 (I944) active per os à la dose de 60 mg par jour ne contient pas de choline.

Ultérieurement, CHAIKOFF et ses collaborateurs montrent que la trypsine cristallisée à dose aussi minime que 5 mg au cours de chaque repas (10 mg par jour) prévient la stéatose chez l'animal dépancréaté.

De même les enzymes protéolytiques d'origine végétale, papaine, ficine sont efficaces (CHAIKOFF, I952).

Au total la stéatose tardive pour CHAIKOFF est due à l'absence d'enzymes protéolytiques pancréatiques capables de libérer la méthionine des aliments. C'est la carence des groupes méthyl qui cause cette stéatose. Bien plus : CHAIKOFF attribue à un défaut de synthèse d'enzymes pancréatiques la stéatose hépatique du chien hypophysectomisé et thyroïdectomisé.

L'existence d'extraits pancréatiques non protéolytiques efficaces per os est cependant admise par CHAIKOFF (I948). Les fractions 63 A et 62 C préparées par ENTENMAN, bien que dénuées de toute activité protéolytique in vitro (méthode d'Anson) se révèlent des facteurs anti-stéatosiques, très efficaces à doses minimales. Le 63 A à la dose de 22 mg par jour chez le chien de 10 à 15 kg, le 62 C à la dose de 6 mg par jour.

BOSSHARDT, CIERESKO, BARNES, par un procédé différent, isole du pancréas le facteur A I (I951). Celui-ci a également un pouvoir anti-stéatosique élevé à faibles doses chez les chiens dépancréatés traités par l'insuline : 60 mg par jour (RHOADS), 10 mg (CHAIKOFF). Ce facteur A I est dénué de toute activité protéolytique in vitro; il diffère par ses propriétés chimiques et physiques des extraits de CHAIKOFF et de la lipocaïc. Le facteur A I est thermolabile, efficace seulement par voie orale à condition toutefois que le régime alimentaire contienne une quantité adéquate de protéines, même si toutes les substances lipotropes à l'état libre ont été supprimées.

Ces constatations ont fait suspecter l'activité protéolytique in vivo de ce facteur. Ceci fut démontré par HANNES et GYORGI. Le facteur AI en présence de suc duodénal à pH alcalin présente une activité protéolytique. La fraction lipotrope

active du facteur AI serait identique ou aurait la même activité que la trypsine.

Pour les uns, il serait combiné dans les extraits pancréatiques à un enzyme inhibiteur de la trypsine qui serait dans le suc duodénal inactivé par l'entérokinase (KAZAL, HANNES, GYORGI). Pour les autres, ce facteur lipotrope de la fraction AI de Bosshardt ne serait que le trypsinogène activé par l'entérokinase en trypsine (MARS, PEMNASKY, LASKOWSKI).

En définitive, il semble qu'actuellement le pancréas aurait une action anti-stéatosique grâce aux enzymes protéolytiques contenues dans les extraits pancréatiques.

3) ROLE DE LA SECRETION INTERNE NON INSLUINIENNE DU PANCREAS

D.SANTENOISE, d'une part, L.R.DRAGSTEDT, d'autre part, sans nier le rôle que peut jouer l'absence d'enzymes pancréatiques dans l'apparition de cette stéatose, établissent que le pancréas intervient par une sécrétion interne dans la régulation du métabolisme des lipides.

Le rôle des enzymes en tant que facteur lipotrope est insuffisant pour expliquer le rôle antistéatosique du pancréas cru.

Le suc pancréatique administré à un chien dépancraté se montre incapable d'empêcher l'apparition de la stéatose si le régime est normal ou riche en lipides et non pauvre en lipides comme dans les régimes utilisés par CHAIKOFF.

La dérivation externe des canaux pancréatiques, le pancréas restant in situ, n'entraîne pas l'apparition de la stéatose (AILERT, DRAGSTEDT).

Le pancréas passé à l'autoclave à 120° C pendant 3 heures sous une pression de 15 livres (anglaises) bien que l'activité protéolytique ait disparu, garde une certaine efficacité dans certains cas, non dans d'autres. La chaleur prolongée altère en partie ou détruit le principe actif (DRAGSTEDT).

La lipocaïne préapnée par DRAGSTEDT a une activité antistéatosique non seulement per os mais également en injection par-entérale. La fraction C 27 d'ENTENMAN (CANEPA), la fraction AR de CHAIKOFF (BRUNN) sont incapables de prévenir ou de guérir per os ou en injection sous-cutanée, la stéatose du rat ou de la souris provoquée par un régime riche en lipides et pauvre en protides. La lipocaïne à l'inverse est efficace (AILERT, DRAGSTEDT, CANEPA, BRUNN, DELGA).

D.SANTENOISE a même montré, dès 1937, que la vagotonine a une action antistéatosique par voie orale et par voie parentérale.

Le rôle lipotrope de la vagotonine fut suspecté dès 1934, 1935, par D.SANTENOISE, P.FLORENTIN, C.FRANCK. En effet, ces derniers constatèrent que plusieurs chiens totalement dépancréatés, traités par l'insuline, mais recevant de plus de la vagotonine soit en injections, soit per os, gardaient un bon état général, et présentaient lors de leur mort un parenchyme hépatique d'aspect normal. Ni pancréas cru, ni pancréatine n'avaient été ajoutés au régime alimentaire de ces animaux. Cette constatation devait inciter D.SANTENOISE à se demander si l'action favorable sur l'infiltration graisseuse tardive du foie de l'animal dépancréaté, exercée par l'adjonction de pancréas cru ou de pancréatine à la ration alimentaire de ces animaux ne devait pas être attribuée à la présence de vagotonine dans le pancréas cru ou dans les pancréatines utilisées alors. De 1936 à 1939, D.SANTENOISE avec C.FRANCK vérifia cette hypothèse et constata que la vagotonine, lorsqu'elle est administrée au chien dépancréaté traité par l'insuline, évite l'apparition de la stéatose hépatique tardive.

16 chiens dépancréatés traités par l'insuline exempte de vagotonine présentent tous une surcharge graisseuse du foie. Celle-ci débute 15 à 20 jours après l'ablation du pancréas. La survie de ces animaux ne dépasse pas habituellement deux mois.

13 chiens dépancréatés traités par l'association vagotonine-insuline, que la vagotonine soit administrée par voie parentérale ou per os, conservent un bon état général, et ne présentent pas de surcharge graisseuse du foie.

Les animaux traités pendant plusieurs semaines par l'insuline présentent une importante surcharge graisseuse. La vagotonine, si elle est administrée en quantité suffisante et de façon suffisamment précoce, entraîne la disparition de l'infiltration graisseuse du foie chez plusieurs animaux, après 3 ou 4 semaines de traitement.

Le chien de PENAU et SIMONET qui a survécu 740 jours à la pancréatectomie sans adjonction de pancréas cru dans son régime, était, en fait, traité avec de l'insuline contenant des quantités importantes de vagotonine.

Ainsi, la vagotonine administrée à la dose de 0,3 à 0,5 mg par kilogramme et par jour en injection sous-cutanée empêche l'apparition de la stéatose hépatique chez des animaux dépancréatés depuis plus d'un an et demi, s'il n'existe pas de complications infectieuses.

Plus récemment, D.SANTENOISE isole une nouvelle hormone pancréatique, la centropnéine, efficace sur les centres nerveux respiratoires. Les préparations de vagotonine utilisées anté-

ricurement contenaient la centropnéine. D.SANTENOISE aussi ré-étudia le problème de la stéatose hépatique tardive du chien dépancréaté traité par l'insuline et montre que c'est bien la vagotonine qui est le facteur antistéatosique efficace.

Chez un chien totalement dépancréaté traité par l'insuline, la vagotonine administrée per os et par voie sous-cutanée prévient et guérit l'infiltration graisseuse du foie du chien dépancréaté traité par l'insuline.

1) Au cours d'une première période de 30 jours l'animal est traité par régime et insulinothérapie. Il existe une perte pondérale classique. Une première ponction hépatique montre un parenchyme normal.

Chien de 6 kg - 1 an environ - race genre ratier.

Dépancréaté le 14.12.1951.

Dès le surlendemain de la pancréatectomie, le chien reçoit une injection bi-quotidienne de 3 u. d'insuline. L'état général du sujet est assez bon mais la cicatrisation de la plaie opératoire est assez difficile. Des points de suture lâchent et une sérosité rosâtre s'écoule par la brèche. Pendant quelques jours le ventre est dur, douloureux, signant une réaction péritonéale certaine.

L'appétit s'améliore le 6^e jour. Les selles, diarrhéiques au début, deviennent bien moulées et fermes. Le régime est composé de lait 100 gr, de pain 100 gr, de sucre 30 gr et de viande 50 gr.

Au 13^e jour, de pancréatectomie, l'insuline est augmentée : 5 u. 2 fois par jour. L'appétit est bon, la cicatrisation est maintenant en bonne voie de guérison.

Notons cependant, dès le 25^e jour, une diminution de l'appétit, bientôt suivie d'un ramollissement des selles qui deviennent rapidement diarrhéiques.

Le 26^e jour, une ponction-biopsie du foie montre un parenchyme hépatique très clair (ALBOT), mais pas de surcharge graisseuse.

2) A partir du 30^e jour, une injection sous-cutanée de 5 cg de centropnéine ne modifie pas l'état général du chien, état général qui continue à s'aggraver.

Ce fait établit donc l'incapacité de la centropnéine de maintenir en survie le chien dépancréaté. Il faut noter que le chien, pendant cette première période, a été soumis à un régime strict et contrôlé.

3) Du 38^e au 107^e jour, au lieu de centropnéine, une injection sous-cutanée de 5 cg de vagotonine quotidienne est faite (le poids de l'animal oscille entre 5 kg et 4,100 kg pendant cette période). L'état général s'améliore très vite. Les ponctions hépatiques montrent au 32^e, 48^e, 69^e jours après le début du traitement par la vagotonine l'apparition d'une stéatose de plus en plus importante.

Le 38^e jour la centropnéine est remplacée par une injection quotidienne sous-cutanée de 5 cg de vagotonine. Dès le 41^e jour (3 jours après le début du traitement à la vagotonine), il existe un bon état, un bon appétit, les selles moulées, assez foncées. L'animal est gai et joueur, et saute volontiers de sa cage pour se promener. Poids 4,100 kg. L'état du sujet continue à s'améliorer. 8 jours après le début de l'administration de vagotonine, le poids s'élève à 4,450 kg montrant une augmentation de 56 gr par jour depuis le début du traitement. Après 17 jours de traitement (55 jours après pancréatectomie), le poids est de 4,500 kg, la glycosurie est de 19,51 pour mille; une deuxième ponction biopsie du foie est faite :

1° - "Aspect sensiblement identique. A noter cependant une diminution du volume des cellules hépatiques qui ont toujours leur aspect clair, avec un noyau central; il n'y a pas de vacuole à proprement parler. Le cytoplasme est réduit à quelques fins filaments qui irradiant du noyau à la membrane cellulaire. Celle-ci apparaît par contraste anormalement dessinée".

2° - "Une augmentation de la trame conjonctive des espaces".

3° - "Pas de surcharge graisseuse".

24 jours après le début du traitement (62 jours après pancréatectomie) l'état général est bon ainsi que l'appétit.

Une troisième ponction biopsie du foie montre : "Même aspect des cellules très claires, moins volumineuses que sur la coupe précédente, avec une certaine condensation du protoplasme cellulaire".

32 jours après vagotonine (74 jours après pancréatectomie), bon état clinique, le poids est à 4,800 kg et l'animal présente un excellent comportement. Une ponction biopsie du foie montre l'apparition d'une infiltration lipidique discrète sous forme de fines gouttelettes éparses dans le cytoplasme (aspect de début).

L'animal est maintenu dans les mêmes conditions jusqu'au 107^e jour après pancréatectomie, recevant de la vagotonine depuis 70 jours. L'état général est toujours excellent. Le sujet mange bien, il est gai et vivant. Son poids est de 4,950 kg. Une ponction biopsie hépatique montre "une surcharge graisseuse plus

importante que lors de la ponction précédente (86^e jour). Cette surcharge est considérable, doublant, triplant même le volume des cellules hépatiques, collabant les sinus et repoussant les noyaux à l'un des poles de la cellule".

Ainsi l'adjonction de vagotonine a permis de conserver l'animal dans un bon état clinique. Alors qu'après 38 jours de survie, le chien accusait une perte de poids de 35%, un appétit irrégulier, un état de prostration profonde et une glycosurie importante, l'adjonction de vagotonine permettait de corriger cette perte de poids qui n'était plus, quelques jours après, que de 15%, l'appétit devenait bon, le sujet alerte.

D'autre part, l'étude histologique des ponctions-biopsies hépatiques met en évidence l'apparition d'une surcharge graisseuse s'établissant progressivement, lentement pour aboutir à une hépatostéatose surprenante constatée 107 jours après pancréatectomie.

4) Devant ce résultat, du 108^e au 148^e jour, nous administrons 5 cg de vagotonine et 5 cg de centropnéine per os. Mais la stéatose ne se modifie pas bien que la vagotonine soit administrée depuis 110 jours.

Au 18^e jour et au 40^e jour après le début de ce traitement mixte, vagotonine et centropnéine, la stéatose hépatique n'est modifiée pas. L'état clinique reste excellent.

5) Du 149^e jour au 188^e jour, la lipocaïne (Choay) à la dose de 10 cg par jour est donnée per os. La stéatose au bout de 29 jours de traitement par la lipocaïne est en net état de régression.

A ce moment, nous administrons la lipocaïne. En effet, si nous savons d'une part que la lipocaïne contient 1.000 U. physiologiques par gramme de vagotonine et 500 U physiologiques par gramme de centropnéine, cet extrait contient également de la choline (BEST).

Nous avons administré quotidiennement 10 cg de lipocaïne per os. L'état général au 29^e jour de ce traitement est bon. Une ponction biopsie hépatique montre "une surcharge graisseuse en nette régression".

Après 37 jours de ce traitement, ne même temps qu'une légère perte de poids (4,500 kg), une ponction hépatique accuse "un aspect sensiblement égal à la coupe précédente. Cependant la quantité de graisse semble avoir encore diminué. Pas de modification du parenchyme hépatique. Ainsi, l'administration quotidienne de 10 cg de lipocaïne fait régresser dans une large mesure la surcharge présentée par le sujet avant le début du traitement. D'autre part, dans ce même temps, l'état

clinique semble devenir un peu moins bon, ceci pouvant être rapporté à la quantité insuffisante de vagotonine contenue dans la dose quotidienne de lipocaïc administrée.

Intrigué devant ces résultats, une enquête nous apprend qu'un régime excessivement riche en lipides (crème, beurre, gateaux) est donné à l'animal, à notre insu, dès le 37^e jour qui a suivi la pancréatectomie. Ce fait confirme les travaux d'AUBERTIN et de DRUGSTEDT qui ont bien montré l'importance de la richesse en lipides du régime alimentaire sur l'apparition et l'évolution de la stéatose hépatique du chien dépancréaté. La rapidité d'efficacité du lipocaïc est frappante. Cependant son action aurait dû être plus lente classiquement à se manifester : 4 à 6 semaines (DRUGSTEDT), aussi pensons-nous que malgré la surcharge lipidique du régime, la vagotonine a permis à l'animal de rester en assez bon état, et d'éviter une stéatose hépatique rapidement mortelle.

6) Dès lors, la vagotonine est reprise à la dose de 5 cg par jour per os, et le régime est rééquilibré.

Du 189^e au 269^e jour les ponctions biopsies du foie montrent que la stéatose est en voie de disparition et au 80^e jour de traitement seule persiste une très légère infiltration.

1^e

Dès 188^e jour après pancréatectomie est administrée une dose quotidienne de 5 cg de vagotonine per os. L'état général du sujet est excellent jusqu'à la cessation de ce traitement, c'est à dire 81 jours après, au 269^e jour de pancréatectomie. A ce moment le poids de l'animal varie de 5 kg à 5,200 kg, l'appétit est excellent et le chien est vivace. Le régime est bien contrôlé. Les ponctions biopsies hépatiques pratiquées pendant cette période montrent :

1°- au 34^e jour après début du traitement : "il ne semble toujours pas exister de stéatose ni de modification du parenchyme hépatique. Structure du foie sensiblement normale"

2°- Ponction au 80^e jour : "même aspect du tissu hépatique. Seule une très légère infiltration peut être notée dans quelques cellules".

Ainsi, pendant 80 jours, le foie de notre sujet s'est maintenu dans un état très voisin de celui où il était au début du traitement. Si l'on considère que ce laps de temps correspond à la durée nécessaire, d'après l'ensemble des auteurs, pour voir apparaître la surcharge lipidique du foie consécutive à la pancréatectomie, nous pensons pouvoir dire que la vagotonine, seule, administrée en supplément à l'insuline, a permis la prévention de la surcharge graisseuse du foie.

7) Au 269^e jour la vagotonine est cessée. Une stéatose hépatique apparaît progressivement et qui au 91^e jour après l'arrêt de la vagotonine est très importante.

La suppression de la vagotonine et le traitement effectué par l'insuline seule et dans des conditions identiques à celles qui précédaient, nous ont permis de constater au bout de 30 jours l'augmentation considérable du reliquat lipidique constaté à la fin du traitement à la vagotonine.

En effet, la ponction biopsie effectuée 39 jours après le début de cette période montre : "la surcharge graisseuse est en nette augmentation".

25 jours plus tard, une "augmentation de la graisse est notée".

La ponction biopsique faite au 90^e jour après suppression de la vagotonine montre un tissu hépatique "à aspect pseudo-alvéolaire; les gouttes atteignent, par endroit un volume considérable".

A ce moment, le sujet accuse une légère perte de poids (4,850 kg) en même temps qu'un appétit irrégulier. Ceci semble montrer que si l'on ne peut pas établir de corrélation entre l'effondrement de l'état clinique et les stéatoses hépatiques d'origines diverses, cette corrélation existe entre la surcharge graisseuse due à une insuffisance de vagotonine et l'état clinique du dépancraté.

8) Dès lors, la vagotonine est reprise à la dose de 5 cg par jour per os. Les ponctions biopsiques hépatiques montrent la disparition progressive de la stéatose. Au 97^e jour du traitement cette stéatose a diminué de façon importante. Au 6^e mois, l'amélioration est encore plus évidente; au 9^e mois, la stéatose a disparu, le parenchyme apparaît normal.

Le chien reçoit à nouveau de la vagotonine, le 361^e jour après pancréatctomie. Son état clinique devient très bon en 4 jours, l'appétit est régulier, cependant que nous notons de vigoureuses réactions de défense de l'animal, lors des ponctions biopsies, réactions qui faisaient défaut dans la période précédente. L'animal est vif, le poids se maintient entre 5,100 kg et 5,200 kg.

7 jours après le début du traitement, la ponction biopsie révèle toujours une surcharge graisseuse importante.

La ponction biopsie, 20 jours après le début du traitement montre que "l'infiltration lipidique est moins importante.

Cependant presque toutes les cellules sont bourrées de grains soudanophiles assez gros".

Après 30 jours de traitement par la vagotonine associée à l'insuline, la surcharge graisseuse est encore importante, mais on note en de nombreux endroits de la coupe des figures de résorption des grains soudanophiles, à l'intérieure des cellules hépatiques.

Le traitement par l'association insulino-vagotonine est alors régulièrement poursuivi; de ce fait l'animal est maintenu dans un bon état d'équilibre; c'est pourquoi nous pratiquons seulement six mois après une nouvelle ponction biopsie qui nous permet de constater : au faible grossissement une disparition importante des grains soudanophiles; au fort grossissement de nombreuses cellules hépatiques sont libres de toute surcharge graisseuse et les grains soudanophiles de celles qui en contiennent encore sont disposés surtout le long de la membrane cellulaire, au contact des capillaires sanguins.

Enfin deux mois plus tard, soit neuf mois après le début du traitement à la vagotonine-insuline, l'examen histologique des coupes de la ponction biopsique ne permet pratiquement plus de déceler de grains soudanophiles à l'intérieur des cellules hépatiques, sauf à un endroit très localisé. On note l'intégrité parfaite des cellules hépatiques examinées au fort grossissement.

Le chien est ainsi maintenu en survie pendant 1.165 jours et meurt d'une broncho-pneumonie.

Depuis la pancréatectomie jusqu'à sa mort, les besoins d'insuline furent de 6 U matin et soir d'insuline parfaitement débarrassée de vagotonine, puis pendant les 9 derniers mois, insuline ordinaire Endopancrine. En outre, il reçut per os 50 mg de vagotonie par jour.

Pendant l'évolution :

- sa glycosurie oscille entre 20 et 40 g par 24 heures pendant les 2 premières années, puis reste inférieure à 5 g par 24 heures et devint insignifiante pendant les 3 derniers mois.
- sa perte pondérale fut de 1 gr 875; son poids était de 4 kg 125 au moment de sa mort.
- son état général resta moyen mais depuis le début de la 3^e année une dermatose prurigineuse avec alopecie apparut au niveau de la peau des pattes et de l'abdomen.

L'autopsie ne montre pas de pancréas résiduel ou aberrant. Le foie a un aspect macroscopique normal, pèse deux cents gr.

L'examen histologique (P.GROGNOT et G.ALBOT) montre :

Foie - le parenchyme hépatique présente une légère surcharge graisseuse très limitée en certaines régions, plutôt centrolobulaire jamais périportale.

Les petites places de stéatose groupent en général huit ou neuf vésicules graisseuses. Par ailleurs on note une légère sclérose périportale. Les veines centrolobulaires sont entourées d'un petit anneau scléreux et la région centrale des lobules présente des sinusoides dilatés et gorgés de globules rouges rappelant l'aspect du foie cardiaque. Ces lésions semblent explicables par réaction au cours de la pneumopathie terminale.

Rate - Il existe une congestion importante de la pulpe rouge et une légère atrophie des follicules de Malpighi.

Vésicule - nécrobiotique apparemment normale.

Reins - congestion importante des veinules, des capillaires et des glomérules.

Artères - deux grosses artères examinées avec orcéïne sont normales.

Poumons et plèvre - suivant les fragments examinés, l'on constate une alvéolite, exsudation banale, à côté d'une alvéolite fibrino-leucocytaire, coexistant avec des altérations inflammatoires de l'épithélium bronchique.

Ces lésions sont celles d'une bronchopneumonie, dont les germes sont probablement banaux, attendu que l'on ne trouve aucun caractère spécifique de tuberculose.

Ainsi l'administration de vagotonine conjointement au traitement insulinién chez le chien dépancréaté empêche ou fait regresser très efficacement la surcharge et l'infiltration graisseuse du foie dont le parenchyme paraît présenter un aspect normal.

Cette action est obtenue non seulement par injection de la vagotonine mais encore par son administration en ingestion à des doses pondérales faibles. La suspension de l'administration de vagotonine est suivie de l'apparition d'une surcharge graisseuse importante du foie et d'une aggravation de l'état général. Nous constatons cependant que l'administration de vagotonine ne paraît pas corriger tous les phénomènes de carence consécutifs à la pancréatectomie qui se traduisent en particulier par l'apparition d'alopécie, d'irritations cutanées, etc.. phénomènes particulièrement bien décrits par HEDON.

COMPARAISON ENTRE LES EFFETS DE LA LIPOCAÏC ET DE LA VAGOTONINE

La vagotonine est active par voie parentérale et per os. Elle contient certes de la méthionine sous forme combinée. L'efficacité des doses de vagotonine de l'ordre de 0,3 à 0,5 mg par kg et par jour ne peuvent être attribuées à la méthionine. Si DRAGSTEDT affirme la nature hormonale de la lipocaïc, il n'en apporte aucune preuve. La lipocaïc n'a aucune activité protéolytique in vitro. Classiquement, elle ne contient pas de choline pas de lécithine et moins de 2% de méthionine. Elle est efficace per os à la dose de 0,75 à 1 g par jour. Cependant il n'est pas exclus de penser avec BEST que les préparations de lipocaïc sont beaucoup plus riches en choline sous forme combinée qu'il n'est classique de le dire. Un des échantillons utilisés par CANEPA, considéré par ces derniers comme ayant une teneur de 150 microgrammes par gramme, en contenant 39 mg/g soit 260 fois plus. C'est sans doute surtout par l'intermédiaire de ces substances lipotropes que la lipocaïc s'avère efficace vis à vis de la stéatose diététique.

Il apparait par ailleurs que la lipocaïc est une substance très riche en vagotonine. L'extrait lipocaïc (préparé par Choay) contient mille unités physiologiques de vagotonine et 500 unités de centropnéine (CORTEVILLE et coll.). Il semble ainsi qu'un des facteurs lipotropes de la lipocaïc soit la vagotonine.

Le mode d'action de cette sécrétion interne non insuliniennne du pancréas sur le métabolisme des lipides n'est pas connu. LOMBROSO (1904) avant la découverte de l'insuline avait soutenu que l'absorption intestinale des lipides était sous la dépendance d'une sécrétion interne du pancréas, différente de celle qui règle le métabolisme des glucides.

Pour DRAGSTEDT, la sécrétion interne du pancréas intervient au niveau du foie. Elle potentialiserait l'action des différentes substances lipotropes.

Pour D.SANTENOISE, la vagotonine stimulerait la production d'enzymes digestifs capables de corriger d'une manière suffisante le déficit enzymatique lié à la disparition de la sécrétion pancréatique externe, grâce à son action sur le tonus parasympathique vagal.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-

1°- L'ablation totale du pancréas chez le chien est régulièrement suivie d'une importante infiltration graisseuse précoce du foie et d'une importante surcharge graisseuse du foie qui apparait plus tardivement.

2°- Les travaux de FISHER et Mac LEOD ont montré que l'infiltration graisseuse précoce du foie disparaissait sous l'influence de l'insuline.

3°- Par contre, la surcharge graisseuse du foie qui apparaît progressivement et tardivement s'installe et s'aggrave malgré le traitement par l'insuline lorsque celle-ci a été convenablement purifiée.

4°- On a d'abord attribué, avec HEDON, l'apparition de cette stéatose hépatique aux troubles entraînés par le déficit de la sécrétion externe du pancréas. Cette surcharge graisseuse est exagérée par les régimes riches en lipides et pauvres en protides. Certains auteurs pensent avec BEST que le déficit de la sécrétion externe du pancréas entraîne une insuffisance de libération de substance lipotrope au cours de la digestion.

5°- Cette interprétation ne permet cependant pas d'expliquer la production de la stéatose hépatique chez des animaux recevant une ration équilibrée et pauvre en lipides.

6°- Si l'administration de pancréas frais et cru permet la régression de la stéatose hépatique ou empêche sa production, il faut souligner que le pancréas frais et cru contient à coté des enzymes digestifs les produits de la sécrétion interne du pancréas dont l'existence a été démontrée depuis la découverte de l'insuline.

Les travaux de DRUGSTEDT ont montré que l'on pouvait faire régresser la sur charge graisseuse du foie par l'administration d'un extrait pancréatique dont la composition reste encore mal définie et que cet auteur a appelé la lipocaïc. DRUGSTEDT pense que cette stéatose n'est pas due à l'absence de la sécrétion pancréatique externe ni à la carence de substances lipotropes ou d'acides aminés libérés par les enzymes pancréatiques. Il attribue celle-ci à l'absence d'une sécrétion interne non insuliniennne du pancréas. Parallèlement aux recherches de DRUGSTEDT et indépendamment de celles-ci, D.SANTENOISE a montré que l'hormone régulatrice du parasymphathique la vagotonine, dont il a prouvé l'existence et qu'il a isolée, fait régresser d'une manière régulière et à des doses très faibles la stéatose tardive du foie chez l'animal dépancraté.

Ces recherches effectuées avec une substance dont le caractère hormonal a été démontré d'une manière indiscutable confirment l'hypothèse de DRASTEDT et établissent que la surcharge graisseuse tardive du foie consécutive à la pancréatectomie est bien liée à un déficit hormonal.

Il a été de plus montré que l'extrait pancréatique de DRAGSTEDT contient des quantités importantes de vagotonine et l'on peut penser qu'une partie tout au moins de son action lipotrope est liée à la présence de vagotonine.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur R. BOULIN

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

- ALLEN (N.), BOWIE (D.F.), Mc LEOD (J.J.R.) and ROBINSON (W.L.) - Behaviour of depancreatized dogs kept alive with insulin. (Brit.J.exp.Path., 1924, 5, 75).
- ALLEN Fr.W.- Pancreatectomy in dog (Amer.J.Physiol. 1920, 54, 375, 425, 439 et 451).
- ALLEN F.N., BOWIE D.J., Mc LEOD J.J.R. and ROBINSON W.L. - Behaviour of depancreatized dogs kept alive with insulin. (Brit.J.Exper.Path. 5, 75, 1924).
- ALLEN J.G., VERMEULEN C.W., JULIAN O.C., CLARK D.E. and DRAGSTEDT L.R.- The effect of pancreatic fistula on blood and liver lipid (Amer.J.Physiol. 1941, 133, 193).
- ALLEN J.G., VERMEULEN C.W., OWENS F.R., DRAGSTEDT L.R. - Effect of the total loss of pancreatic juice on the blood and liver lipids (Amer.J.Physiol. 1943, 138, 352).
- ANSON M.L.- J.Gen.Physiol. 1938, 22, 79.
- SCHNER B.- Ueber einen bisher noch nicht beschriebenen Reflex von Auge auf Kreislauf und Atmung (Wien.Klin.Woch. 1908, 21, 1529).
- UBERTIN E.- Sur l'importance de la fonction exocrine du pancréas Données expérimentales et applications thérapeutiques (Paris Méd. Juillet 1939, II).
- UBERTIN E., LACOSTE A., CASTAGNOU R.- Dégénérescence graisseuse du foie chez les chiens à canaux pancréatiques sectionnés. (C.R.Soc.Biol. 1935, 138, 149).
- UBERTIN E., LACOSTE A., CASTAGNOU R. et SERIC - Etudes sur l'état fonctionnel et anatomique du pancréas endocrine et sur sa teneur en insuline, chez les chiens soumis à un jeûne prolongé. (C.R.Soc.Biol. 1935, 120, 1107).
- BACCARI V., e FIDENZA F.- Mécanisme d'action du facteur pancréatique anti-graisseux (A.F.L.) (Annali delle mal. della nutrizione, 1947, 10, 136).
- BEESTON A.W. and CHANNON H.J. - Cystine and the dietary production of fatty livers (Biochem.J. 1936, 30, 280-84).
- BENARD H. et MERKLEN F.P.- Vagotonine et nerf de Hering (C.R. Soc.Biol. 1932, 110, 521).

- BERG B.N. and ZUCKER T.E.- Liver changes after deprivation of external pancreatic secretion (Proc.Soc. exp.Biol. N.Y. 1941, 29, 68-70).
- BEST C.H. - Internal secretion of pancreas (Stand.Physiol. and Therap.Amer.Ass. 1935, 402)
- BEST C.H. and HERSHEY J.M.- Further observations of the effect of some component of crude lecithin on depancreatized animals. (J.of Phsyiol. 1932, 75, 49).
- BEST C.H. and RIDOUX J.H.- The pancreas and the position of fat in the liver (Am.J.physiol. 1938, 122, 67).
- BEST C.H., FERGUSON G.C. and HERSHEY H.M.- Choline and liver fat in diabetic dogs (J.of Physiol. 1935, 79, 94).
- BEST C.H., HERSHEY J.M. and FERGUSON G.C.- Substitution of lecithin for row pancreas in the diet of depancreatized dogs. (Amer.J.Physiol. 1930, 93, 657).
- BEST C.H., MAWSON M.E.H., Mc HENRY E.W., RIDOUT J.H.- The effect of diet low in choline (J.Physiol. 1936 , 86, 815).
- BEST C.H., CHANNON H.J., RIDOUT J.H.- Choline and the dietary production of fatty livers (J.Physiol. 1934, 81, 409)
- BEST C.H.- Diabetes and insulin and the lipotropic factors. (Amer.Lecture Series. Springfields, Illinois, Thomas, 1948)
- BEST C.H. and coll.- Protection of the liver by dietetic factors. (Gastroenterology, 1952, 20, 474).
- BONNET V., FRANCK C. et RICHARD A.- Etude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques (C.R.Soc.Biol. 1933, 114, 1009).
- BOSSHARDT D.K., CIERESKO L.L. and BARNES R.H.- Preparation of a pancreas derivative having lipotropic activity (Amer. J. Physiol. 1951, 166, 433).
- BOUMAN H., CHLUGHARD A. et CHLUGHARD B.- Mesures de l'excitabilité du nerf dépresseur (C.R.Soc.biol. 1928, 99, 394).
- BRISKAS, POLONOVSKI, REBEYROTTE - Influence d'une facteur pancréatique (lipocaïc) sur les lipides et les lipoprotéines kasinatiques (C.R.Soc.Biol. 147, 9, p.II96 - 1953)
- BRUUN P. , DAM H, SCHILLING K.- On the lipotropic action of lipocaïc (Acta Physiol. 1950, 20, 319).

- CANEPA J.F., GROSSMAN M.J., and IVY A.C.- A study of lipotropic factors derived from the pancreas (Amer.J.Physiol. 1949 156, 387).
- CANEPA J.F., TANTURI and BANFL - Experimental study on lipocaine (Surg.Gynec.Obstet. 1948, 86, 341).
- CAROLI J. et ETEVE S.- Première observation clinique concernant l'action de la vagotonine dans un cas d'hépatomégalie graisseuse d'origine pancréatique (Sem.Hop. Paris, 1948, 26, 850).
- CHAIKOFF J.L.- Survival of two depancreatized dogs treated with insulin (Proc.Soc.Exper.Biol. N.Y. 1935-36, 33, 211)
- CHAIKOFF J.L., Mc LEOD J.J.R., MARKOWITZ J. and SIMPTON W.- Observations on depancreatized dogs before and after the withdrawal of insulin (Amer.J.Physiol. 1925, 74, 36).
- CHAIKOFF J.L. and KAPLAN A.- On the survival of the completely depancreatized dog (J.Nutr. 1937, 14, 459).
- CHAIKOFF J.L. and KAPLAN A - The influence of the ingestion of raw pancreas upon the blood lipids on completely depancreatized dogs maintained with insulin (J.Biol.Chem. 1935-36, 112, 155).
- CHAIKOFF J.L. and KAPLAN A.- Cholesterol esters of the blood in experimental pancreatic diabetes (Proc.Soc.Exper.Biol. N.Y. 1933-34, 31, 149).
- CHAIKOFF J.L. and KAPLAN A.- The blood in completely depancreatized dogs maintained with insulin (J.Biol.Chem, 106, 267, 1934).
- CHAIKOFF J.L. and KAPLAN A.- Comparative effects of pancreas and choline on blood cholesterol of depancreatized dogs maintained with insulin (Proc.Soc.Exper.Biol. N.Y. 1936, 34, 413-16).
- CHAIKOFF J.L., CONNOR C.L., and BISKIND G.R.- Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs; maintained with insulin (Amer.J.Path. 1938, 14, 101).
- CHAIKOFF J.L., ENTENMAN C. and MONTGOMERY M.L.- The mechanism of action of antifatty liver factor of the pancreas. II. Free methionine prevents fatty livers in completely depancreatized dogs maintained with insulin and fed a lean meat diet (J.Biol.Chem., 160, 489, 1945).
- CHAIKOFF J.L., ENTENMAN C. and MONTGOMERY M.L.- The mechanism of action of antifatty liver of the pancreas. III. A comparison of hydrolyzed and unhydrolyzed casein in the prevention of fatty livers of the completely depancreatized

- dog maintained with insulin (j.biol.chem. 168, 177, 1947).
- CHAIKOFF J.L. and ENTENMAN C.- Antifatty-liver factor of the pancreas (Advance Enzymol. 1948, 8, 171).
- CHAIKOFF J.L., EICHORN H.B., CONNOR C.L., and ENTENMAN C.- The production of cirrhosis in the liver of the normal dogs by prolonged feeding of a high fat diet (Amer. J.Path. 1947, 19, 9-21).
- CHAIKOFF J.L., Mc LEOD J.J.R., MARKOWITZ J. and SIMPSON W.W.- Observations on depancreatized dogs before and after the withdrawal of insulin (Amer.J.Physiol. 1925, 74, 36).
- CHAIKOFF J.L. and LACHNMAN G.L.- Occurrence of cataract in experimental pancreatic diabetes (Proc.Soc.Exper.Biol. N.Y. 1933, 31, 327).
- CHANNON H.S., LOACH J.V., and TRISTAM G.R.- The effects of pancreatic extracts on fat deposit in the dietary fatty liver (Biochem.J. 1938, 32, 1332).
- CHOAY H.- Le principe lipocaïc pancréatique (Thèse Paris, 1951).
- CLARK D.E., JULLIAN O.C., VERMEULEN W.W., ALLEN J.G. and DRAGSTEDT L.R.- The effect of lipocaic on essential xanthomatosis (Amer.J.Physiol. 1941, 133, 239).
- CLARK D.E., VERMEULEN C.C., DONOVAN P.B. and DRAGSTEDT L.R. - Fractionation studies on lipocaic (Proc.Amer.Physiol.Soc. in amer.J.Physiol. 1939, 126, 464).
- CLARK D.E., EILER M.L. and DRAGSTEDT L.R.- Lipotropic action of lipocaic (Amer.J.Physiol. 1945, 144, 620).
- CLOWES, Mc PHERSON - Production of fatty livers by ligation of the pancreatic ducts in rats (Am.J.Physiol. 1951, 628-38, 1951).
- COFFEY R.J., MANN F.C. and BOLLAMN J.L.- The influence of the pancreas on the utilisation of foodstuffs. (Am.J.Digest. Disc/ 7, 144, 1940).
- COLLIER - Fractionnement de certains extraits pancréatiques qui influencent le métabolisme des graisses (G.Franklin Institut, 1941, 231, 192).
- CORTEVILLE M., RAMANAMANJARY W. et THEVENOT R.- Présence de vagotonine et de centropnéine dans l'extrait pancréatique de Dragstedt "la lipocaic" (Arch. Int. Pharmacodyn. 1952, 92, 213).

- DELGA J., VALADE P.- Recherches sur l'action du principe lipocaique (C.R.Soc.Biol. 1954, 148, 1597).
- DESGREZ A. et CHEVALIER J.- Action de la choline sur la pression artérielle (C.R.Ac. des sciences, 1906, 146, 89).
- DIDRY J.- De la technique et des effets de la résection des canaux excréteurs du pancréas chez le chien (C.R.Soc.Biol., 1933, 113, 660).
- DRAGSTEDT L.R.- Present statutof lipocaic (J.A.M.A. 1940, 114, 29)
- DRAGSTEDT L.R., DONOVAN P.B., CLARK D.E., CRATER GOOD-PASTURE W.- and VERMEULEN C.W.- The relation of lipocaic to the blood and liver lipids of depancreatized dogs (AmerJ.Physiol., 1939, 127, 755).
- DRAGSTEDT L.R., PROHASKA J.van, and HARMS H.P.- Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormone) wich permits survival and prevents liver changes in depancreatized dogs (Amer.J.Physiol. 1936, 117, 175-81).
- DRAGSTEDT L.R., VERMEULEN C., GOODPASTURE W., DONOVAN P.B. and GERR- Lipocaic and fatty infiltration of the liver in pancreatic diabetes (Arch.Int.Med. 1939, 64, 1017).
- DRAGSTEDT L.R., CLARK D.E., JULIAN O.C. and VERMEULEN C.W.- Arteriosclerosis in pancreatic diabetes (Surg. 8, 353, 1940).
- DRAGSTEDT L.R., CLARK D.E., JULIAN O.C., GARROTT, ALLEN J. and VERMEULEN C.W.- Lipocaic and ketonemia in pancreatic diabetes (Amer.J.Physiol. 1941, 133, 263).
- DRAGSTEDT L.R.- The role of the pancreas in arteriosclerosis (in Biol.Symposia, II, 118, 1945)
- DRAGSTEDT L.R., NEAL W.B.Jr and ROGERS G.R.- Effects of feeding autoclaved pancreas to depancreatized and duct-ligated dogs (Proc.Soc.exper. Biol. N.Y. 1950, 75, 785).
- DRAGSTEDT L.R., CLARK D.E., ROGERS G.R. and HARPER- Effects of feeding autoclaved pancreas to depancreatized and duct-ligated dogs (Amer.J Phsiol. 177, 95, 102, 1954).
- DRAGSTEDT L.R., CLARK D.E., HLAVACEK G.R., HARPER P.V.Jr- Pancreas and regulations of blood lipids (Am.J.Physiol. 1954, 179, 439, 50).
- EILERT M.L., DRAGSTEDT L.R.- Lipotropic action of lipocaic a study of the effects of oral and parenteral lipocaic and oral inositol on the dietary fatty liver of the withe rat (Am.J.Physiol. 1946, 147, 346).

- ENTENMAN C., CHAIKOFF J.L. and MONTGOMERY M.L.- The blood lipids of dogs subjected to ligation of the external pancreatic ducts (J.Biol.Chem, 130, 121, 1939).
- ENTENMAN C. and CHAIKOFF J.L.- Is choline the factor in the pancreas that prevents fatty livers in depancreatized dogs maintained with insulin ? (Biol.Chem.J.1941,138,477).
- ENTENMAN C., CHAIKOFF J.L. and MONTGOMERY M.L.- The preparation from fractions of pancreas that prevent fatty livers in depancreatized dogs maintained with insulin (J.Biol.Chem.1944, 155,573).
- ENTENMAN C., MONTGOMERY M.L. and CHAIKOFF J.L.- The effects of choline on the blood and liver lipids on the dog subjected to ligation of the pancreatic ducts (J.Biol.Chem.1940, 135, 329).
- ENTENMAN C., MONTGOMERY M.L. and CHAIKOFF J.L.- The effectiveness of lipocaine in preventing livers in completely depancreatized dogs maintained with insulin (Amer.J.Physiol.1944,141, 221).
- FEINBERG H., CHAIKOFF J.L., ENTENMAN C., REICHERT F.L.- Role of the pancreas in prevention of fatty liver in the hypophysectomized-thyroidectomized dogs (Proc.Soc.Exp.Biol.and Med., 1952, 81,729).
- FEINBERG H., CHAIKOFF J.L. and ENTENMAN C.- Antifatty liver action of papain and ficine in insulin treated depancreatized dogs (Proc.Soc.Exp.Biol. 1952, 80,616-62).
- FISCHER W.- Zur Kenntnis der Lokalisation des Fettes in der Leber (Virchows Arch.Path.Anat. 1912, 208, 1-13).
- FISCHER N.F.- Attempts to maintain the life of totally pancreatectomized dogs indefinitely by insulin (Amer.J.Physiol.1924,67, 634).
- FLORENTIN P. et GROGNOT - Recherches sur la structure du parenchyme hépatique chez les chiens dépancréatisés traités par l'insuline ou par l'association insulino-vagotonine (C.R. Soc.Biol. 1939, 130, 348).
- FRAME E.G.- Lipotropic substances (Yale J.Biol.Med.1942,14,220)
- FRANCK C.- Vagotonine et système organo-végétatif (Maloine, Paris 1935).

- FRANCK C., MERKLEN L. et VIDACOVITCH M.- Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur (C.R.Soc.Biol., 1933, II4, 606).
- GAD J.- Détermination de l'activité lipolytique de préparations pancréatiques (Dansk.T.Ferm. 1949, 23, I).
- GARRELON L. et GALLET T.- Variation du taux du glutathion dans le sang sous l'influence d'injections de vagotonine (C. R.Soc.Biol. 1932, II9, II95).
- GARRELON L. et SANTENOISE D.- Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique (C.R.Soc.Biol. 1924, 90, 470).
- GARRELON L., SANTENOISE D. et LE GRAND A.- Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité pneumogastrique (C.R.Soc.Biol. 1925, 93, 1233).
- GARRELON L., SANTENOISE D. et LE GRAND A.- Sécrétine et sécrétion interne vagotonisante du pancréas (C.R.Soc.Biol. 1926, 95, 1022).
- GARRELON L., SANTENOISE D., VERDIER H. et VIDACOVITCH M.- Pancréas et excitabilité pneumogastrique (Ac.des Sciences, 1930, 191, 217).
- GAUTRELET J.- La choline dans le sérum de chien décapsulé (C. R.Soc.Biol. 1909, I, 1040).
- GAUTRELET J.- Le réflexe oculo-cardiaque (Paris Médical, 1913, 52, 583).
- GAUTRELET J.- L'acholine dans l'organisme. Antagonisme des appareils chromaffines et cholinogènes (C.R.Soc.Biol. 1908, II, 448).
- GAUTRELET J.- La choline; son rôle hypotenseur dans l'organisme Contribution à l'étude des coordinations fonctionnelles (C.R.Ac.des Sciences, 1909, I, 995).
- GAUTRELET J.- Mécanisme de l'action hypotensive de certaines glandes (C.R.Soc.Biol. 1908, I, 176).
- GAYET R.- Le fonctionnement endocrinien du pancréas et sa régulation sans le concours du système nerveux (Thèse Médecine, Paris, 1928, Masson éd.).
- GENES S.G., LEITER S.M., KARLINER S.Y., CHARNAYA M. et YAJUSCHEVA TL.- Effet de la lipocaïne du pancréas sur le métabolisme des graisses et des hydrates de carbone (Bjull.eksper. Biol.Med. 1942, 14, 52).

- GENTILE - Action de l'insuline sur le comportement des graisses dans le foie survivant et dans le foie en autolyse aseptique des chiens dépancréatés et à jeun (Arch.Int.Physiol. 1926, 24, 280).
- GIGANTE G.- Sull'assortimento del grasso dopo l'esclusione del secreto pancreatico d'all intestino et dopo l'estirpazione del pancreas (Arch.Farmacol.Sperim. 1911, II, 115-125)
- GLEY P. et KISTHINIOS N. - Sur l'action hypotensive des extraits pancréatiques (C.R.Soc.Biol. 1928, 99, 1840).
- GLEY P. et KISTHINIOS N. - Sur l'existence dans les extraits pancréatiques d'une substance hypotensive distincte de l'insuline (C.R.Soc.Biol. 1929, 100, 971)
- GREEN N.M., WORK E.- Pancreatic trypsin inhibitor (Bioch.J. 1953, 54, 347)
- GREEN N.M., WORK E.- Pancreatic trypsin inhibitor (Bioch.J. 1953, 54, 257).
- HAANES M.L., GYORGY P.- In vitro action of a new lipotropic fraction in the pancreas (Am.J.Physiol. 1951, 166, 441).
- HARM H.P. van PROHASKA J. and DRAGSTEDT L.R.- The relation of pancreatic juice to the fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dog (Amer.J.Physiol., 1936, 117, 166)
- HAYES E.R.- Arteriosclerosis : a review of the problem with special reference to lipotropic substances (Bull.Minnesota Hosp. et Minnesota Found. 19, 476, 1948)
- HEDON E.- Travaux de laboratoire (Ed.Doin, Paris 1898)
- HEDON E.- Note sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas (C.R.Soc.Biol. 25 Oct.1890) - Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental (Arch.Méd. Expér. 1er Janv.1891)
- HEDON E.- Sur la technique de l'extirpation du pancréas chez le chien. Critique des résultats (Arch.Int.Physiol.1911, 10, 350)
- HEDON E.- La survie du chien totalement dépancréaté traité par l'insuline et les effets de l'interruption du traitement. (J.Physio.Path.gén. 1927, 25, 1)
- HEDON E. et HEDON L.- Traité de physiologie normale et pathologique (T.IV, 2è éd., p.65).

- HEDON L. et LOUBATIERES A.- Augmentation de la teneur en glycogène du foie chez le chien dépancréaté et chez le chien normal sous l'influence de l'insuline (Ann.Physiol. 1938,14,548)
- HEDON L.- Sur les conditions dans lesquelles se produit la surcharge lipidique du foie au cours des diabètes expérimentaux chez le chien (Schweiz.Mediz.Wochschr.1952,82,39)
- HEDON L. et MACABIES J.- Le foie gras par déséquilibres hormonaux (Ann.Nutr.et Alim. 1953,5,C 4I C56)
- HEDON L., FRUTEAU de LACLOS C. et MACABIES J.- Contribution à l'étude des facteurs qui conditionnent la stéatose hépatique chez le chien dépancréaté (J.Physiol.46,I,1954,38I-84)
- HERSHEY J.M.- Substitution of lecithin for raw pancreas in the action of pancreatic juice to pancreatic diabetes (Amer. J.Physiol. 1936, 117,160-65)
- HERSHEY J.M. and SOSKIN S.- Substitution of "lecithin" for raw pancreas in the diet of the depancreatized dog (Amer.J. Physiol. 1931, 128, 74)
- HOTTA L.- Tettbestland der Pankreas diabetischen Hunde dessen Veränderungen beim Insuline und Zuckerbehandlung (Tokihu J.exp.Med. 1932, 20,79-92)
- MENSEN D., CHAIKOFF J.L. and TARVER H.- The methionine-induced fatty liver : dosage, prevention and structural specificity (J.Biol.Chem. 1951, 192, 392)
- MARIE C.G.- On the fat in the blood in a case of lipemia (J.Biol. Chem. 1915, 20, 87)
- JULIAN O.C., CLARK D.E., van PROHASKA J., VERMEULEN C.W. and DRAGSTEDT L.R.- The antagonistic effect of lipocaic and the anterior pituitary on fat metabolism (Amer.J.Physiol. 1943, 138, 264)
- JULIAN O.C., CLARK D.E., VERMEULEN C.W., GARROT ALLEN J. and DRAGSTEDT L.R.- The antagonistic action of the lipocaic and the pituitary on fat transport (Amer.J.Physiol.1941, 133,344)
- KAZAL L.A., SPIGER D.S., BRAHINSKI R.A.- J.am.Chem.Soc. 1943, 70, 30-34
- KAPLAN A. and CHAIKOFF J.L.- Liver lipids in completely depancreatized dogs maintained with insulin (J.Biol.Chem.1935 108,201)

- KAPLAN A. and CHAIKOFF J.L.- The effect of the raw and autoclaved pancreas on the liver lipids of completely depancreatized dogs maintained with insulin (J.Biol.Chem. 119, 435, 1937)
- KAPLAN A. and CHAIKOFF J.L.- The effect of choline on the lipid metabolism in the completely depancreatized dog maintained with insulin (J.Biol.Chem. 120, 647, 1937)
- LABBE M.- Le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques traités par l'insuline (C.R.Soc.Biol. 1924, 91, 616)
- LACOSTE A., AUBERTIN E. et CASTAGNOU R.- Caractères histopathologiques généraux de la dégénérescence graisseuse du foie consécutive à la suppression exocrine du pancréas chez le chien (C.R.Soc.Biol. 1935, 118, 151)
- LAPICQUE L.- Première approximation d'une loi nouvelle de l'excitation électrique basée sur une conception physique du phénomène (C.R.Soc.Biol. 1907, 62, 615)
- LAPICQUE L. et LAPICQUE M.- Mesure analytique de l'excitabilité réflexe (C.R.Soc.Biol. 1912, 72, 671)
- LECOQ R.- Les substances lipotropiques. Point de vue biologique et expérimental (Rev.Path.Comp. 1950, 615, 119)
- LINDSAY S., CHAIKOFF J.L., GIMLORE J.W.- Arteriosclerosis in the dog, (Arch.Path. 1952, 53, 281)
- LINDSAY S., FEINBERG H., CHAIKOFF J.L., ENTENMAN C., REICHERT F.L. Arteriosclerosis in the dog (Arch.Path. 1952, 54, 573)
- LEWANDOWSKI - Zur Frage der inneren Sekretion von Nebenniere und Niere (Z.f.Klin.Med 1899, 37, 535)
- LOEWY G.- Absence de dégénérescence graisseuse du foie après dérivation du suc pancréatique par anastomose pancréatico-urétérale (C.R.Soc.Biol. 1935, 118, 1305)
- LOEWI O.- Ueber eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus (Arch.f.exp.Path.u.Pharmak. 1908, 59, 83)
- LOEWI O.- Vagus hormone : The harvey lectures 1934, série 2, p. 218
- LOMBROSO U.- L'absorption des graisses est-elle possible après l'ablation du pancréas ? (C.R.Soc.Biol. 1904, 11, 72).
- LOMBROSO U.- D'une action intense du pancréas pour l'utilisation des graisses (C.R.Soc.Biol. 1904, 11, 74)
- LOMBROSO U.- De l'absorption des graisses chez les chiens avec conduits pancréatiques liés (C.R.Soc.Biol. 1904, 1, 386)

- ROSSO U.- D'une action interne du pancréas pour l'utilisation des graisses (C.R.Soc.Biol. 57, 74, 1904)
- ROSSO U.- Action de l'insuline et des perfusats de pancréas in vivo et in vitro sur la lipodiurèse du foie en autolyse aseptique de chiens dépancréatés (Arch.Int.Physiol. 1924, 23, 321-36)
- ROV et BLOCH J.L.- Hypophysis and adrenal in fatty infiltration of liver (Am.J.Physiol. 1956, 184, 29)
- RAY- The influence of a pancreas extract ("fat metabolising hormone") upon fat deposition in the liver on a low protein diet (Amer.J.Physiol. 1937, 119, 783)
- LEAN D.L. and BEST C.H.- Cholin and liver fat (Brit.J.exp. Path. 1934, 15, 193-199)
- S P.H., PERMASKY R.J., LASKOWSKI M.- Concerning the mechanism of action of enterokinase (Proc.Soc.exp.Biol. and Med. 1953, 82, 384)
- RIAC P. et AUBERTIN E.- Sur un chien dépancréaté maintenu en vie pendant 15 mois par l'insuline (C.R.Soc.Biol. 1929, 101, 52-5)
- ING H.von und MINKOWSKI O.- Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. (Arch.exp.Path.Pharmak. 1889, 16, 371)
- OWSKI O.- Zur Lehre von den Fettresorption. (Berlin Wochens. 1890, 15)
- HN.T H.- Ueber Folgeerscheinungen der totalen Pankreasextirpation beim Hunde (Arch.exp.Path.Pharmak. 1933, 170, 94)
- IER P.- Thèse de Sciences (1939, Montpellier).
- IGOMERY M.L. and CHAIKOFF J.L.- Role of the external secretion of the prevention of fatty infiltration of the liver (Amer.J.Physiol. 1941, 133, 391)
- IGOMERY M.L., ENTENMAN C., CHAIKOFF J.L. and NELSON C.- The role of the external secretion of the pancreas in lipid metabolism. The prevention of fatty liver in depancreatized and duct-ligated dogs by the daily feeding of fresh pancreatic juice (J.Biol. Chem. 137, 693, 1941).
- IGOMERY M.L., ENTENMAN C., CHAIKOFF J.L.- The liver lipides of dogs subjected to ligation of the external pancreatic ducts (J.Biol.Chem. 1939, 128, 387)

- MONTGOMERY M.L., ENTENIAN C., CHAIKOFF J.L., FEINBERG H.- Anti-fatty liver activity of crystalline trypsin in insulin treated depancreatized dogs (J.Biol.Chem. 1950, 185, 307)
- NOTHELMANN M. und WENDT H.- Hat des Pankreas einen Einfluss auf die Resorption der Fettsäuren ? (Arch.exp.Pharmak. 1932, 146, 236)
- PEANASKY, LASKOWSKY M.- Identification of trypsinogen in the lipotropic fraction (Proc.Soc.Exp.Biol.and Med. 1953, 83, 686)
- PEGNI P., BEJANI - Studi sul lipocario. Azione sul liposemico e glicemico della somministrazione protratta di lipocario in soggetti diabetici (Rivista Critica di Clinica Medica (Firenze), 52, 1953, pp.69-83)
- PENAU H., SIMONET - Diabète pancréatique expérimental et insuline (Ann.Med. 1926, 12, 401)
- PITTORI, ROSSI - Sul meccanismo d'azione dei fattori lipotropi. (Ac.di Scienze Biol. (Bologna) 37, 1953, p.326-331)
- POLONOVSKI M., GARDOS A.- Méthionine (Exp.Ann.de Bioch.Méd., 8è série, 1948).
- PROHASKA J.van, DRAGSTEDT L.R. and HARMS H.P.- The relation of pancreatic juice to the fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dog (Amer.J.Phys. 1936, 117, 166-174)
- RAILI E.P., FLUM G. and BANTA R.- The results of feeding lecithin and pancreas in depancreatized dogs on the liver fat and its saponifiable and unsaponifiable fractions (Amer.J. of Physiol. 1934, 110, 545; 551)
- RAILI E.P., PARIENTE A., FLUM G and WATERHOUSE A.- A study of vitamin A deficiency in normal and depancreatized dogs (Amer.J.of physiol. 1932, 103, 458)
- RAILI E.P., RUBIN S.H. and PRESANT C.H.- The liver lipide and fecal excretion of fat and nitrogen in dogs with ligated pancreatic ducts (Amer.J.Physiol. 122, 43, 1938)
- RATHERY Fr., MILLOT et KOURILSKY R.- Des lésions déterminées chez le chien au niveau du foie et de la rate, par la pancréatectomie (C.R.Soc.Biol. 1927, 97, 519-22)
- RAYMOND M.H. and TRENDWELL C.R.S.- Lipotropic activity of various compounds under standardized conditions (Proc.Soc.Exp.Biol N.Y. 1949, 70, 43).
- RHOADS J.E.- In vivo action of a new lipotropic fraction of the pancreas (Am.J.Physiol. 1951, 166, 436)

- IN S.H. et RALLI E.P.- The effect of depancreatization and ligation of the pancreatic ducts on the blood and liver lipids of dogs (Amer.J.Physiol. 1940, 129, 578-84)
- IN S.H. and RALLI E.P.- The effect of meat and meat fractions on the fatty liver of the depancreatized and pancreatic-duct ligated dog. (Amer.J.Physiol. 1942, 138, 12)
- TENOISE D., FLORENTIN P., GROGNOT P. et VIDACOVITCH M.- Etude comparée du parenchyme hépatique chez les chiens dépancréatés traités par l'insuline et par l'association insulino-vagotonine. (C.R.Ass.Anat.Marseille, 21-25 Mars 1937)
- TENOISE D. et VIDACOVITCH M.- Ablation du pancréas et surcharge graisseuse du foie (Méd. Septembre 1937)
- TENOISE D.- Biochimie de la vagotonine (Exposés Annuels de chimie méd. Paris, 1942, 3è série, p.227)
- TENOISE D., GRANDPIERRE R., GROGNOT P., STANKOFF E. et VIDACOVITCH M.- Survie du chien dépancréaté et correction du déficit hormonal (J.Physiol. Path.Gén. 1941-43, 33, 1)
- TENOISE D., ALDOT Guy, GROGNOT P., VIDACOVITCH M., CORTEVILLE M. et THEVENOT R.- Vagotonine et évolution de la stéatose hépatique chez le chien dépancréaté (Rev.Path.Gén.et Comp. 1954, 660, 921-59)
- TENOISE D., ALBOT G., BAMBERGER J., COTLENKO V., GROGNOT P. et THEVENOT R.- Fonction endocrine non insuliniennne du pancréas et surcharge graisseuse du foie (Rev.Int.H.p. 1955, 5, 223)
- TENOISE D., FRANCK C., GRANDPIERRE R., VIDACOVITCH M., COTLENKO V. et COURNOT L.- La régulation hormonale pancréatique du parasymphatique (Extrait de la Rev.Pathol.Gén.et Comp., N°654, janvier 1954, pp.3 à 94)
- TENOISE D., BONNET V. et RICHARD A.- Etude électrophysiologique du nerf de Hering (C.R.Soc.Biol. 1932, III, 429)
- TENOISE D., BONNET V., RICHARD A. et VIDACOVITCH M.- Etude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité du réflexe parasymphatique (C.R.Soc.Biol. 1932, III, 276)
- TENOISE D., BONNET V. et RICHARD A.- Etude électrophysiologique du réflexe de Cyon (C.R.Soc.Biol. 1932, III, 428)
- TENOISE D., BRIEU Th. et STANKOFF E.- Préparation de vagotonine parfaitement débarrassée d'insuline (C.R.Soc.Biol. 1936, 121, 1420).

- SANTENOISE D., FRANCK C., MERKLEN L., et VIDACOVITCH M.- Influence de la vagotonine sur les effets réflexes des variations de pression au niveau du sinus carotidien. (C.R.Soc.Biol. 1932, 113, 1225)
- SANTENOISE D., FRANCK C., MERKLEN L. et VIDACOVITCH M.- Pancréas et réflexe de Hering (C.R.Soc.Biol. 1934, 112, 262)
- SANTENOISE D., FRANCK C. et VIDACOVITCH M.- Vagotonine et effets dépresseurs des réflexes de Cyon et Hering (C.R.Soc.Biol. 1933, 110, 1171)
- SANTENOISE D., MERKLEN L., PORC'HER Y. et VIDACOVITCH M.- Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif parasympathique chez l'homme (C.R.Soc.Biol. 1932, 110, 617)
- SANTENOISE D., MERKLEN L., PORC'HER Y. et VIDACOVITCH M.- Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-moderatrice (C.R.Soc.Biol. 1932, 109, 1197)
- SANTENOISE D., MERKLEN L., PORC'HER Y. et VIDACOVITCH M.- Pancréas et régulation de l'excitabilité des centres pneumogastriques (C.R.Soc.Biol. 1933, 112, 265)
- SANTENOISE D., PORC'HER Y. et VIDACOVITCH M.- Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et de des propriétés (C.R.Soc.Biol. 1932, 113, 67)
- SANTENOISE D., SANTENOISE Th., POLONOVSKI M. et MICHEL G.-Fractionnement de la vagotonine en deux hormones d'activités physiologiques distinctes (C.R.Acad.Sci. 1951, 232, 447)
- SANTENOISE D. et TINDEL J.- Glycosurie alimentaire et système nerveux végétatif (C.R.Soc.Biol. 1923, 89, 148)
- SEILE W.A. and MOODY J.W.- The effect of enteric coated pancreatin on fat protein digestin of depancreatized dogs (J.Nut. 1937, 13, 15-28)
- STETTEN de W.Jr. and GRAIL G.J.- Effect of dietary choline ethanolamine serine cystine homocystine and guanidoacetic acid on the liver lipid (J.Biol.Chem. 1942, 1914, 175)
- STETTEN de W.Jr. and SALCEDO J.Jr.- The source of the extra liver fat in various types of fatty liver (J.Biol.Chem. 1944, 133, 329)/
- Van PROHASKA J., DRAGSTEDT L.R., HARMS H.P.- The relation of pancreatic juice of the fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dog (Am.J.Physiol. 1936 117, 166)

VERNE J.- Formule cellulaire des ilots de Langherans et stéatose hépatique au cours de l'intoxication par l'amanite phalloïde (C.R.Soc.Biol. 1949, 143,668)

WERTHEIMER E., SHAPIRO B.- The physiology of adipose tissue (Physiol.Rev. 28,451,1948)

ZUELZER G.- Untersuchungen über den experimentellen Diabetes (Berliner Klin. Woch. 1907, p.474)

ZUELZER G.- Untersuchungen über den experimentellen Diabetes 24è Congrès all.méd.int. Wiesbaden, Avril 1907 p.258)

ZUELZER G.- Experimenteller Diabetes (Deutsche Med Wochen. 1907, p.741).

-:-:-:-

